

UNIVERSITAT  
JAUME·I

**INFLUENCIA DE  
LA MICROBIOTA VAGINAL SOBRE  
EL PARTO PREMATURO  
EN MUJERES EMBARAZADAS  
REVISIÓN INTEGRADORA**

---

Memoria presentada para optar al título de Graduado/a en Enfermería de la Universitat Jaume

I presentada por **Noelia Rocamora Alacid** en el curso académico 2021/2022.

Este trabajo ha sido realizado bajo la tutela del/la profesor/a **José Vicente Anierte Sánchez**.

Fecha de depósito: 17 de mayo, 2022.



## Solicitud del alumno/a para el depósito y defensa del TFG

Yo, **Noelia Rocamora Alacid**, con NIF **77721342H**, alumna de cuarto curso del Grado en Enfermería de la Universitat Jaume I, expongo que durante el curso académico **2021/2022**.

- He superado al menos 168 créditos ECTS de la titulación.
- Cuento con la evaluación favorable del proceso de elaboración de mi TFG.

Por estos motivos, solicito poder depositar y defender mi TFG titulado **“Influencia de la microbiota vaginal sobre el parto prematuro en mujeres embarazadas”**, tutelado por el profesor **José Vicente Anierte Sánchez**, defendido en lengua castellana, en el periodo de 31 de mayo, 2022.



**Firmado:** Noelia Rocamora Alacid  
Castellón de la Plana, 17 de mayo, 2022.

## ***Agradecimientos***

La realización del presente Trabajo Final de Grado es el resultado de cuatro años de esfuerzo y perseverancia que no habrían sido posible sin la vocación y amor que siento por esta profesión que he elegido: ser enfermera. Por este motivo, me gustaría dar las gracias a todas aquellas personas que me han ayudado y apoyado durante este largo proceso.

A mi tutor, por su dedicación, orientación y reciprocidad constantes durante toda la elaboración del presente trabajo de investigación. Gracias por la confianza y por la profesionalidad transmitidas.

A todo el profesorado del Grado en Enfermería de la Universitat Jaume I, así como a todos y cada uno de los profesionales del ámbito asistencial con los que he tenido el placer de coincidir y compartir mis prácticas hospitalarias y en Atención Primaria, quienes me han enseñado tanto durante este largo camino y me han transmitido su gran afecto por esta profesión.

A mis amigas y compañeras de promoción. Gracias por acompañarme y por el apoyo mutuo que nos hemos brindado durante esta etapa, sobre todo por el vínculo creado durante el último año, el cual espero que nos mantenga unidas a lo largo de toda una vida profesional y personal.

Especialmente a mi familia, por escucharme en los momentos de entusiasmo y en los más difíciles, en los que me han brindado todo su amor y apoyo incondicional. Gracias a ellos he podido estudiar este grado que me hará disfrutar el resto de mi vida.

A Miguel, por confiar plenamente en mí y considerar cuidadosamente todos mis dilemas, por apoyarme constantemente y reenfocarme cuando lo he necesitado.

*Gracias a todos por vuestra confianza depositada en mí.*

# Índice

|   |           |
|---|-----------|
| <b>1. INTRODUCCIÓN.....</b>   | <b>3</b>  |
| 1.1. Parto prematuro .....  | 3         |
| 1.2.1. El origen multifactorial del parto prematuro .....                 | 3         |
| 1.2. Microbiota humana .....  | 4         |
| 1.2.1. Microbiota vaginal .....   | 4         |
| 1.2.1.1. Microbiota vaginal y embarazo.....                               | 5         |
| 1.2.1.2. Microbiota vaginal y parto prematuro.....                        | 6         |
| <b>2. JUSTIFICACIÓN .....</b>   | <b>7</b>  |
| <b>3. OBJETIVOS.....</b>  | <b>8</b>  |
| 3.1. Objetivo general .....   | 8         |
| 3.2. Objetivos específicos.....   | 8         |
| <b>4. METODOLOGÍA .....</b>   | <b>9</b>  |
| 4.1. Diseño.....  | 9         |
| 4.2. Pregunta de investigación.....                                       | 9         |
| 4.3. Palabras clave y descriptores en ciencias de la salud.....           | 10        |
| 4.4. Estrategia de búsqueda .....   | 10        |
| 4.5. Criterios de selección .....   | 15        |
| 4.5.1. Criterios de inclusión .....                                       | 15        |
| 4.5.2. Criterios de exclusión.....  | 15        |
| 4.6. Método de extracción de datos.....                                   | 15        |
| 4.7. Evaluación de la calidad metodológica de los estudios incluidos..... | 16        |
| <b>5. RESULTADOS.....</b>   | <b>17</b> |
| 5.1. Resultado de la búsqueda y proceso de selección de estudios .....    | 17        |
| 5.2. Características de los estudios incluidos .....                      | 21        |
| 5.2.1. Base de datos de origen.....                                       | 21        |

|   |           |
|---|-----------|
| 5.2.2. Año de publicación.....  | 21        |
| 5.2.3. País de publicación.....   | 22        |
| 5.2.4. Tipo de estudio .....  | 23        |
| <b>6. DISCUSIÓN.....</b>  | <b>35</b> |
| 6.1. Influencia de la composición de la microbiota vaginal sobre el parto prematuro....                                     | 35        |
| 6.2. Diferencias raciales y étnicas en la composición de la microbiota vaginal y su<br>relación con el parto prematuro..... | 39        |
| 6.3. Efecto de los cambios en la riqueza y diversidad de la microbiota vaginal sobre el<br>parto prematuro .....            | 41        |
| <b>7. CONCLUSIÓN.....</b>   | <b>43</b> |
| <b>8. LIMITACIONES .....</b>  | <b>44</b> |
| <b>9. FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN.....</b>  | <b>44</b> |
| <b>10. BIBLIOGRAFÍA.....</b>  | <b>45</b> |

## Índice de Tablas

|  |    |
|--|----|
| <b>Tabla 1.</b> Estructura pregunta de investigación en formato PIO.....   | 9  |
| <b>Tabla 2.</b> Terminología DeCS y MeSH empleada.....   | 9  |
| <b>Tabla 3.</b> Estrategia de búsqueda en las diferentes bases de datos.....                                       | 11 |
| <b>Tabla 4.</b> Clasificación de los artículos excluidos con los filtros automáticos y según la base de datos..... | 18 |
| <b>Tabla 5.</b> Características de los artículos incluidos en la revisión.....                                     | 24 |

## Índice de Figuras

|   |    |
|---|----|
| <b>Figura 1.</b> Resultados de la estrategia de búsqueda sin filtros automáticos según la base de datos de procedencia..... | 16 |
| <b>Figura 2.</b> Resultados de la estrategia de búsqueda con filtros automáticos según la base de datos de procedencia..... | 17 |
| <b>Figura 3.</b> Diagrama de flujo del proceso de selección de los artículos incluidos en la revisión.....                  | 19 |
| <b>Figura 4.</b> Artículos incluidos en la revisión según la base de datos.....   | 20 |
| <b>Figura 5.</b> Artículos incluidos en la revisión según el año de publicación.....  | 21 |
| <b>Figura 6.</b> Artículos incluidos en la revisión según el país de publicación.....                                       | 22 |
| <b>Figura 7.</b> Artículos incluidos en la revisión según el tipo de estudio.....   | 23 |

## Índice de Anexos

|  |    |
|--|----|
| <b>Anexo 1.</b> Plantillas CASPe para la evaluación de la calidad metodológica.....                        | 50 |
| <b>Anexo 2.</b> Características de los artículos excluidos de la revisión tras lectura completa.....       | 68 |
| <b>Anexo 3.</b> Características de los artículos excluidos tras evaluación de la calidad metodológica..... | 73 |

## **Glosario de acrónimos**

|                 |  |
|-----------------|--|
| <b>ADN</b>      | Ácido desoxirribunocleico  |
| <b>BVS</b>      | Biblioteca Virtual de Salud  |
| <b>CASPe</b>    | Critical Appraisal Programme Español   |
| <b>CIE</b>      | Clasificación Internacional de Enfermedades                                  |
| <b>CINAHL</b>   | Cumulative Index to Nursing & Allied Health Literature                       |
| <b>CST</b>      | Community Statetypes   |
| <b>DeCS</b>     | Descriptores en Ciencias de la Salud   |
| <b>DESI-MS</b>  | Espectrometría de masas de ionización por electropulverización por desorción |
| <b>LC</b>       | Lectura Crítica  |
| <b>MeSH</b>     | Medical Subject Headings   |
| <b>OMS</b>      | Organización Mundial de la Salud   |
| <b>PIO</b>      | Patient, Intervention and Outcome  |
| <b>ProQuest</b> | ProQuest Nursing & Allied Health Source                                      |
| <b>RPM</b>      | Rotura Prematura de Membranas  |
| <b>TFG</b>      | Trabajo Final de Grado   |

## **Resumen**

**Introducción:** El parto prematuro es un problema de salud mundial que contribuye a las cifras de morbilidad y mortalidad neonatales. Su etiología subyacente es multifactorial y todavía se continúa investigando. Los avances en el estudio de la microbiota humana declaran que el 25% es producido por una invasión de la microbiota vaginal, cuyas variaciones en términos de riqueza y diversidad son las responsables del parto prematuro.

**Objetivo:** Conocer la relación entre la composición de la microbiota vaginal y el parto prematuro en mujeres embarazadas.

**Metodología:** Se ha llevado a cabo una revisión integradora de la literatura científica en las bases de datos PubMed, Cochrane Library, CINAHL, ProQuest, BVS y Scopus mediante el empleo de los descriptores: “Pregnant women”, “Vaginal microbiota” y “Preterm labor”.

**Resultados:** Se han incluido un total de N=30 artículos que han sido clasificados según la base de datos de origen, el año de publicación, el país de procedencia y el tipo de estudio. Se han descrito las principales características valoradas en todos ellos.

**Discusión:** Se han expuesto los argumentos de los autores sobre los mecanismos mediante los cuales la microbiota vaginal influye en el inicio del parto prematuro, el vínculo que guardan con el origen étnico y racial, así como la repercusión que tienen las variaciones de su riqueza y diversidad.

**Conclusión:** La composición de la microbiota vaginal guarda una relación directa con el parto prematuro. La abundancia relativa y la presencia de distintas especies en su composición determinan los estados de eubiosis y disbiosis vaginal, considerados importantes predictores del parto prematuro.

**Palabras clave:** Mujeres embarazadas, Microbiota vaginal, Parto prematuro.

## **Abstract**

**Introduction:** Preterm birth is a global health problem that contributes to neonatal morbidity and mortality. Its underlying etiology is multifactorial and is still under investigation. Advances in the study of the human microbiota state that 25% is produced by an invasion of the vaginal microbiota, whose variations in terms of richness and diversity are responsible for preterm delivery.

**Objective:** To know the relationship between vaginal microbiota composition and preterm delivery in pregnant women.

**Methodology:** An integrative review of the scientific literature was carried out in the databases PubMed, Cochrane Library, CINAHL, ProQuest, BVS and Scopus using the descriptors: "Pregnant women", "Vaginal microbiota" and "Preterm labor".

**Results:** A total of N=30 articles were included and classified according to the database of origin, year of publication, country of origin and type of study. The main characteristics assessed in all of them were described.

**Discussion:** The authors' arguments on the mechanisms by which the vaginal microbiota influences the onset of preterm birth, the link with ethnicity and race, and the impact of variations in their richness and diversity have been presented.

**Conclusion:** The composition of the vaginal microbiota is directly related to preterm delivery. The relative abundance and presence of different species in its composition determines the states of vaginal eubiosis and dysbiosis which are considered important predictors of preterm delivery.

**Key words:** Pregnant women, Vaginal microbiota, Preterm labor.

## **1. INTRODUCCIÓN**

### **1.1. Parto prematuro**

El parto prematuro se define como el nacimiento antes de las 37 semanas completas de gestación. Esta definición es la recomendada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y es utilizada en la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE).<sup>1,2</sup>

La OMS establece además tres subcategorías para agrupar los partos prematuros según la edad gestacional de la siguiente manera: extremadamente prematuro (menos de 28 semanas de gestación), muy prematuro (de 28 a 32 semanas de gestación) y moderadamente prematuro (de 32 a 37 semanas de gestación).<sup>1</sup>

Cada año, alrededor de 15 millones de niños nacen debido a un parto prematuro, lo cual supone cifras superiores a 1 de cada 10 nacimientos en todo el mundo, y se estima que sus complicaciones causan la muerte de aproximadamente 1 millón de niños durante este periodo.<sup>3</sup>

La mayoría de las muertes se producen en menores de 5 años y en mayor porcentaje dentro de los primeros 28 días de vida, es decir, en el periodo neonatal.<sup>1</sup> Estos datos convierten al parto prematuro en el mayor contribuyente individual a las complicaciones y las muertes neonatales.<sup>4</sup>

Según su distribución geográfica a nivel mundial, las tasas más altas de nacimientos prematuros se producen en África subsahariana y Asia meridional, aunque el nacimiento prematuro también afecta a los países más ricos como es el caso de Estados Unidos, que cuenta con tasas elevadas y se encuentra entre los diez países con mayor número de nacimientos prematuros. A pesar de esta prevalencia, el parto prematuro es un problema con una repercusión a nivel mundial.<sup>5</sup>

Dado que los nacimientos prematuros están reconocidos como un problema de salud pública, los organismos nacionales e internacionales se han comprometido a reducir sus cifras. Por su parte, la OMS, ha establecido el objetivo de reducir en un 50% la mortalidad relacionada con los nacimientos prematuros en los países con déficit de recursos entre 2015-2030 <sup>6</sup>, lo cual se considera crucial para el desarrollo de los Objetivos de Desarrollo Sostenible, entre los que se encuentra poner fin a las muertes evitables de recién nacidos y niños para el año 2030.<sup>7</sup>

#### **1.2.1. El origen multifactorial del parto prematuro**

El parto prematuro a menudo se trata como si fuera una condición única, pero la evidencia acumulada sugiere que es un síndrome cuya etiología es multifactorial y está relacionada con procesos patológicos que resultan de la interacción de factores de riesgo endógenos y exógenos

que se combinan entre sí y hacen que el útero cambie de reposo a contracciones activas y se produzca el nacimiento antes de las 37 semanas completas de gestación.<sup>8,9</sup> Esta condición patológica puede deberse a múltiples etiologías, pero las dos etiologías clínicas principales del parto prematuro son: (1) el parto prematuro iatrogénico, el cual se produce cuando está indicado por condiciones maternas o fetales, constituye alrededor del 35% de los casos y sus principales causas son la preeclampsia o eclampsia maternas y la restricción grave del crecimiento intrauterino del feto, y (2) el parto prematuro espontáneo, el cual representa el 65% de los casos y su origen puede deberse a múltiples factores.<sup>10</sup> Algunos de estos indicadores subyacentes del parto prematuro espontáneo son: infecciones, mayoritariamente del tracto genital; cambios en la composición microbiana, trastornos vasculares, senescencia decidual, isquemia o sobredistensión uterina, disfunción o debilidad cervical, trastornos endocrinos, alteración de la tolerancia materno-fetal, estrés y otros factores hasta ahora desconocidos.<sup>8,11</sup>

## **1.2. Microbiota humana**

La microbiota humana está constituida por una gran variedad de microorganismos vivos, en la que se incluyen arqueas, protistas, bacterias, hongos y virus que residen en los tejidos, fluidos y cavidades corporales del cuerpo humano<sup>12</sup>, considerando que el microbioma es el contenido genómico de los organismos, es decir, un agregado de los materiales genéticos y metabólicos de la microbiota residente que habita en la piel, las mucosas, el tracto gastrointestinal, el tracto respiratorio, el tracto urogenital y las glándulas mamarias.<sup>13</sup>

La microbiota humana se encuentra en constante evolución en respuesta a los factores del huésped; sin embargo, una alteración en su composición (disbiosis) puede desencadenar multitud de enfermedades que pueden llegar a ser mortales. Por esta razón, el equilibrio de la composición de la microbiota es determinante para mantener un estado de salud óptimo.<sup>13</sup>

### **1.2.1. Microbiota vaginal**

La microbiota vaginal es una comunidad compleja de bacterias que interactúan juntas para proteger al huésped de enfermedades y mantener la salud vaginal.<sup>14</sup>

Recientemente, se ha obtenido nueva información con respecto a la función que desempeña la composición de la microbiota vaginal en la salud y en la enfermedad. Se han identificado al menos cinco comunidades microbianas, denominadas “*community statetypes*” o tipos de

estado comunitario (CST) con marcadas diferencias en su diversidad y abundancia relativa de organismos dominantes.<sup>15</sup> Cuatro de estos CST están dominados por especies de *Lactobacillus*, que son las mejor adaptadas al entorno vaginal. En particular, CST I, está dominado por *Lactobacillus crispatus*, CST II por *Lactobacillus gasseri*, CST III por *Lactobacillus Iners* y CST V está dominado por *Lactobacillus jensenii*. Por último, CST IV es un grupo de diversidad que comprende un conjunto de comunidades polimicrobianas predominado por especies bacterianas anaerobias facultativas estrictas que pertenecen a los géneros *Gardnerella*, *Atopobium*, *Mobiluncus*, *Megasphaera*, *Prevotella*, *Streptococcus*, *Mycoplasma*, *Ureaplasma*, *Dialister* y *Bacteroides*.<sup>15-17</sup>

Teniendo en cuenta estos datos, se entiende que la microbiota vaginal normal o equilibrada, definida como “eubiosis”, en mujeres en edad reproductiva está dominada por especies de *Lactobacillus*, mientras que una microbiota anormal o disbiótica, conocida como “vaginosis bacteriana”, se caracteriza por presentar una baja abundancia de lactobacilos y un crecimiento excesivo de bacterias anaerobias.<sup>18,19</sup> La función que desempeña cada especie de *Lactobacillus* en la microbiota vaginal consiste en contribuir a la defensa contra patógenos bacterianos, fúngicos y virales mediante la producción y liberación de ácido láctico y ácidos grasos de cadena corta, los cuales poseen propiedades antimicrobianas e inmunomoduladoras que le confieren la capacidad de ejercer como biomarcadores ante la presencia de enfermedades y/o susceptibilidad ante las mismas.<sup>19</sup>

Los CST vaginales varían entre las mujeres y la frecuencia de su aparición, entre otros factores, dependen del origen étnico y racial. Por un lado, la microbiota vaginal dominada por *Lactobacillus* (CST I, II, III y V) es predominante en mujeres europeas, americanas y asiáticas. En contraste, las mujeres africanas, afroamericanas e hispanas tienen una microbiota vaginal más diversa que está dominada por especies distintas a *Lactobacillus* (CST IV).<sup>20-23</sup>

#### 1.2.1.1. Microbiota vaginal y embarazo

En condiciones normales, la composición de la microbiota vaginal durante el embarazo presenta una menor riqueza y diversidad, y en ella existe un predominio todavía mayor de las comunidades bacterianas de *Lactobacillus* en comparación con el estado de no embarazo. En este aspecto, las especies dominantes de lactobacilos se mantienen relativamente estables a nivel individual, pero su concentración también parece diferir según el origen étnico y racial

durante la gestación.<sup>18</sup> Sin embargo, a pesar de presentar una mayor estabilidad, la diversidad de la microbiota vaginal durante el embarazo varía en función de las semanas de gestación, siendo mayor durante el primer y el segundo trimestre en comparación con el tercero, periodo en el cual tiende a estabilizarse con un predominio de *Lactobacillus* similar de un estado de no embarazo.<sup>24</sup> Esta capacidad para albergar una alta concentración de lactobacilos se debe gracias a los niveles elevados de estrógenos y la acumulación de glucógeno en el epitelio vaginal, el cual se transforma en ácido láctico que induce un pH vaginal bajo y promueve un entorno favorable para inhibir el crecimiento de microorganismos.<sup>25</sup>

#### 1.2.1.2. Microbiota vaginal y parto prematuro

Entorno al 25% de los partos prematuros están asociados con una invasión microbiana, siendo la fuente más común de microbios invasores los que proceden de la microbiota del huésped y cuya abundancia se correlaciona directamente con marcadores de inflamación y el trabajo de parto prematuro.<sup>24</sup>

Durante el embarazo, el sistema inmunitario de la cavidad vaginal mantiene un equilibrio entre los estados antiinflamatorios y proinflamatorios que puede ser alterado por microorganismos ascendentes capaces de deteriorar la tolerancia materno-fetal y provocar un parto prematuro.<sup>12</sup> La causa es la complejidad y la diversidad con la que estos microorganismos dotan a la microbiota vaginal, convirtiéndola en una microbiota disbiótica y confiriéndole propiedades de vaginosis bacteriana, la cual aumenta el riesgo de parto prematuro aproximadamente al doble de su probabilidad.<sup>26,27</sup>

Por último, la composición de la microbiota también influye en el grado en el que se activa el sistema del complemento, cuya activación fisiológica normal se produce para prevenir infecciones y promover la eliminación de desechos tisulares. Sin embargo, la desregulación de la vía del complemento, definida como un exceso de activación o una regulación deficiente, como resultado de factores como cambios en la composición de la microbiota, infección o una activación fisiológica anormal, puede causar lesiones en los tejidos propios y promover un perfil inflamatorio alterado más favorable para el desarrollo de resultados adversos relacionados con la inflamación, principalmente el parto prematuro.<sup>28,29</sup> En este aspecto, la patogenia del parto prematuro también se relaciona con niveles elevados de citoquinas proinflamatorias a través de su papel en la síntesis y secreción de prostaglandinas.<sup>30</sup>

## **2. JUSTIFICACIÓN**

Teniendo en cuenta los datos descritos en el apartado anterior, es sorprendentemente que la tasa de nacimientos prematuros se haya mantenido más o menos constante hasta la actualidad en comparación con la disminución de las tasas de incidencia de otras enfermedades en todo el mundo. Ante esta realidad, es innegable la necesidad de investigar en mayor medida la fisiopatología que protagonizan los principales desencadenantes del proceso de parto prematuro. En este contexto, los marcadores diagnósticos físicos y/o químicos que puedan indicar con precisión en una etapa temprana del embarazo la posibilidad de progresión hacia un resultado de parto pretérmino, podría adquirir mucha importancia. En especial, la comprensión de los mecanismos y las relaciones establecidas entre los microorganismos protectores y perjudiciales inherentes al huésped, lo cual podría ser crucial para prevenir y predecir el parto prematuro.

Cada vez es más frecuente el uso de nuevas tecnologías para investigar el papel de la microbiota vaginal en el parto prematuro; sin embargo, la evidencia actual es todavía limitada y los datos clínicos son controvertidos en la mayoría de los casos. Por este motivo, se ha considerado importante realizar la presente investigación acerca de la influencia que tiene la composición de la microbiota vaginal sobre el inicio del parto prematuro, y así poder responder a las necesidad existente de profundizar sobre este grave problema de salud pública desde una perspectiva hasta ahora no tan investigada.

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1. Objetivo general**

Conocer la influencia de la composición de la microbiota vaginal sobre el parto prematuro en mujeres embarazadas.

#### **3.2. Objetivos específicos**

- Identificar el efecto que tienen los cambios en la riqueza de la composición de la microbiota vaginal sobre el inicio del parto prematuro.
- Identificar el efecto que tienen los cambios en la diversidad de la composición de la microbiota vaginal sobre el inicio del parto prematuro.

## 4. METODOLOGÍA

### 4.1. Diseño

A partir de los objetivos planteados, el diseño elegido para el presente Trabajo Final de Grado (TFG) consiste en una revisión integradora de la literatura científica de carácter cualitativo, que pretende alcanzar los objetivos planteados mediante el análisis y la discusión de los resultados obtenidos tras realizar una búsqueda bibliográfica en las principales bases de datos, inicialmente guiada por una pregunta clínica.

### 4.2. Pregunta de investigación

La revisión planteada pretende responder a cuestiones relacionadas con la posible influencia de la composición de la microbiota vaginal sobre el inicio de parto prematuro en mujeres embarazadas. Para ello, se parte de una pregunta de investigación de tipo etiológico en formato PIO (Patient, Intervention and Outcome) que corresponde a la siguiente formulación:

**“¿Existe relación entre la composición de la microbiota vaginal y el parto prematuro en mujeres embarazadas?”**

*Tabla 1. Estructura pregunta de investigación en formato PIO.*

| P   | I                                    | O  |
|---|--------------------------------------|--|
| <b>Paciente / Población con problema de interés</b> | <b>Intervención</b>                  | <b>Outcome (variable que mide el resultado de interés)</b> |
| Mujeres embarazadas                                 | Composición de la microbiota vaginal | Influencia sobre el parto prematuro                        |

*Fuente: elaboración propia.*

### 4.3. Palabras clave y descriptores en ciencias de la salud

Para realizar la búsqueda bibliográfica y con el fin de obtener información relacionada con el tema a estudiar, las palabras clave utilizadas fueron: “Mujeres embarazadas”, “Microbiota vaginal” y “Parto prematuro”. Para homogeneizar los términos y obtener una búsqueda más precisa, se utilizaron los descriptores de los tesauros DeCS y MeSH relativos a Ciencias de la Salud, así como sus descriptores equivalentes en el lenguaje natural como se ve reflejado en la Tabla 2.

*Tabla 2. Terminología DeCS y MeSH empleada.*

| Lenguaje natural    |                    | Lenguaje controlado |                            |                            |
|---------------------|--------------------|---------------------|----------------------------|----------------------------|
|                     |                    | DeCS                |                            | MeSH                       |
| Palabra clave       | Key words          | Español             | Inglés                     |                            |
| Mujeres embarazadas | Pregnant Women     | Mujeres embarazadas | Pregnant Women/Female      | Pregnant Women/Female      |
| Microbiota vaginal  | Vaginal Microbiota | (no encontrado)*    | (no encontrado)*           | (no encontrado)*           |
| Parto prematuro     | Preterm Labor      | Parto prematuro     | Obstetric Labor, Premature | Obstetric Labor, Premature |

\*No se logró encontrar el DeCS de “Microbiota vaginal”, así como tampoco el MeSH para este término durante los meses en los que se realizó la búsqueda.

*Fuente: elaboración propia.*

### 4.4. Estrategia de búsqueda

La búsqueda científica de la presente revisión integradora se inició en enero de 2022 y se finalizó en marzo del mismo año. La estrategia de búsqueda se fundamentó en el uso de varias combinaciones de las palabras clave mencionadas anteriormente, tanto en su lenguaje natural como controlado y mediante el empleo de los operadores booleanos “OR” y “AND”. De este modo, se establecieron diferentes estrategias de búsqueda adaptadas a cada una de las bases de datos. Las bases de datos utilizadas fueron: PubMed, Cochrane Library, CINAHL, ProQuest Nursing & Allied Health Source, BVS y Scopus.

Tras efectuar búsqueda pertinente, para ajustarla aún más a los parámetros deseados y obtener resultados más precisos, se aplicaron una serie de filtros automáticos adaptados a cada una de las bases de datos empleada, con lo cual se delimitó la investigación obteniéndose un número determinado de artículos. Estos filtros se corresponden a: fecha de publicación (últimos 5 años/2017 – 2022), disponibilidad de texto completo e idiomas inglés y español. En la Tabla 3 se especifican los filtros automáticos de cada base de datos, ya que cada una de ellas los ofrece de un modo diferente. En aquellas bases que no disponían de alguno de los filtros, como es el caso del filtro ‘‘Texto completo’’ en la base de datos Cochrane Library, el filtrado se realizó manualmente mediante la lectura de los artículos obtenidos.

En este aspecto, es pertinente mencionar aquí que, tras llevar a cabo la primera búsqueda bibliográfica en algunas de las bases de datos, concretamente en PubMed, Cochrane Library y BVS, mediante los descriptores de los DeCS y MeSH correspondientes al descriptor ‘‘Pregnant Women’’, se obtuvo un número reducido de artículos de interés. Por este motivo, y tras analizar los descriptores que habían sido utilizados en los artículos sobre el tema estudiado, se utilizaron los descriptores DeCS y MeSH de ‘‘Female’’ en estas bases de datos especificadas mediante el operador booleano ‘‘OR’’, lográndose mejores resultados. También, merece la pena mencionar que la búsqueda bibliográfica realizada en la base de datos Scopus, finalmente se realizó con las palabras clave en su lenguaje natural, ya que, tras realizar diferentes combinaciones de búsqueda con la terminología DeCS y MeSH, se obtenían resultados de menor calidad. Esto podría estar relacionado con el modo con el que han sido indexados en esta base de datos los documentos cuyo contenido está relacionado con el tema estudiado.

Una vez clarificadas estas cuestiones, se puede observar en la Tabla 3 la estrategia de búsqueda utilizada en cada base datos, así como el número de artículos encontrados y filtrados.

**Tabla 3.** Estrategia de búsqueda en las diferentes bases de datos.

| BASES DE DATOS   | ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA   | ESTUDIOS ENCONTRADOS | ESTUDIOS FILTRADOS |
|--|--|----------------------|--------------------|
| <b>PubMed (MEDLINE)</b><br>FILTROS: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Últimos 5 años</li> <li>✓ Texto completo</li> <li>✓ Idiomas inglés y español</li> </ul> | (((("Pregnant Women"[All Fields]) OR ("Female"[MeSH Terms]))) AND ("Vaginal Microbiota"[All Fields])) AND<br>(("Preterm labor"[All Fields]) OR ("Obstetric labor, Premature"[MeSH Terms]))             | 157                  | 75                 |
| <b>Cochrane Library</b><br>FILTROS: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Desde 2017 hasta 2022</li> <li>✓ Idiomas inglés y español</li> </ul>                    | (((("Pregnant Women") OR (MeSH descriptor: [Female] in all MeSH products)) AND ("Vaginal Microbiota") AND<br>(("Preterm labor'") OR (MeSH descriptor: [Obstetric Labor, Premature] explode all trees)) | 13                   | 4                  |

*Fuente: elaboración propia.*

**Continuación Tabla 3. Estrategia de búsqueda en las diferentes bases de datos.**

| BASES DE DATOS   | ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA   | ESTUDIOS ENCONTRADOS | ESTUDIOS FILTRADOS |
|--|--|----------------------|--------------------|
| <b>CINAHL</b><br>FILTROS:<br>✓ Desde 2017 hasta 2022<br>✓ Texto completo<br>✓ Idiomas inglés y español   | Pregnant Women AND Vaginal Microbiota AND Obstetric labor, Premature       | 31                   | 14                 |
| <b>ProQuest</b><br>FILTROS:<br>✓ Desde 2017 hasta 2022<br>✓ Texto completo<br>✓ Idiomas inglés y español | (Pregnant Women) AND (Vaginal Microbiota) AND (Obstetric labor, Premature) | 618                  | 296                |

*Fuente: elaboración propia.*

**Continuación Tabla 3. Estrategia de búsqueda en las diferentes bases de datos.**

| BASES DE DATOS   | ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA  | ESTUDIOS ENCONTRADOS | ESTUDIOS FILTRADOS |
|--|---|----------------------|--------------------|
| <b>BVS</b><br>FILTROS:<br>✓ Últimos 5 años<br>✓ Texto completo<br>✓ Idiomas inglés y español           | (tw:(Pregnant women)) OR (tw:(Female)) AND (tw:(Vaginal microbiota)) AND (tw:(Obstetric labor, Premature))      | 16                   | 8                  |
| <b>Scopus</b><br>FILTROS:<br>✓ Desde 2017 hasta 2022<br>✓ Texto completo<br>✓ Idiomas inglés y español | (TITLE-ABS-KEY ("Pregnant women") AND TITLE-ABS-KEY ("Vaginal microbiota") AND TITLE-ABS-KEY ("Preterm labor")) | 63                   | 34                 |

*Fuente: elaboración propia.*

## **4.5. Criterios de selección**

A continuación, se enumeran los criterios de inclusión y exclusión elaborados para la selección de los resultados arrojados en la estrategia de búsqueda llevada a cabo en cada una de las bases de datos.

### **4.5.1. Criterios de inclusión**

- Artículos publicados en los últimos 5 años (2017 – 2022).
- Artículos con disponibilidad del texto completo.
- Artículos escritos y publicados en idioma inglés o español.
- Artículos cuya población de estudio sean mujeres embarazadas primíparas o multíparas con una edad gestacional no superior a la semana 37.
- Artículos cuya población de estudio sean mujeres embarazadas sanas sin patologías crónicas o infecciosas diagnosticadas previamente al estudio.

### **4.5.2. Criterios de exclusión**

- Artículos duplicados en bases de datos distintas.
- Artículos de acceso restringido.
- Artículos cuyo contenido no esté relacionado con el propósito explícito del estudio.
- Artículos que no hayan superado los criterios mínimos fijados por la herramienta CASPe y, por tanto, su contenido no se corresponda con una adecuada calidad metodológica.

## **4.6. Método de extracción de datos**

El procedimiento empleado para llevar a cabo la extracción de datos de cada una de las bases de datos estuvo determinado por una serie de pasos que se detallan a continuación.

En primer lugar, se realizó la estrategia de búsqueda adaptada según la base de datos empleada y en conjunto con la aplicación de los filtros automáticos correspondientes.

En segundo lugar, tras obtener los artículos filtrados, se leyeron los títulos y resúmenes de cada uno de ellos, se seleccionaron e incluyeron los que cumplían con los criterios de inclusión y se descartaron los que cumplían con los criterios de exclusión.

En tercer lugar, los artículos cribados se descargaron e introdujeron en el gestor bibliográfico Mendeley mediante la opción ‘‘Mendeley Web Importer’’, lo cual permitió unificar todos los artículos obtenidos hasta el momento. Posteriormente, mediante la herramienta ‘‘Check For Duplicates’’ de Mendeley, la aplicación permitió ver el número de artículos duplicados y facilitó su eliminación. A continuación, se llevó a cabo una lectura completa de los artículos obtenidos y se seleccionaron aquellos artículos cuyo contenido estaba directamente relacionado con los objetivos planteados.

Finalmente, se llevó a cabo un paso esencial en el proceso de producción y selección de la literatura científica en salud: la evaluación de la calidad metodológica de cada uno de los estudios incluidos en la investigación. Este proceso se realizó mediante una lectura crítica en la que se emplearon los recursos proporcionados por la herramienta CASPe, dicho paso se describe en el siguiente subapartado.

#### **4.7. Evaluación de la calidad metodológica de los estudios incluidos**

Como se ha descrito en el punto anterior, una vez realizada la lectura completa de los artículos seleccionados, se llevó a cabo una lectura crítica con la que se realizó la evaluación de su calidad metodológica para considerar finalmente su inclusión en esta revisión. Para ello, se empleó la metodología desarrollada por la herramienta CASPe y se evaluaron los artículos cribados cuya tipología se correspondía con estudios de cohortes, estudios de casos y controles, revisiones sistemáticas y un ensayo clínico (Anexo I).

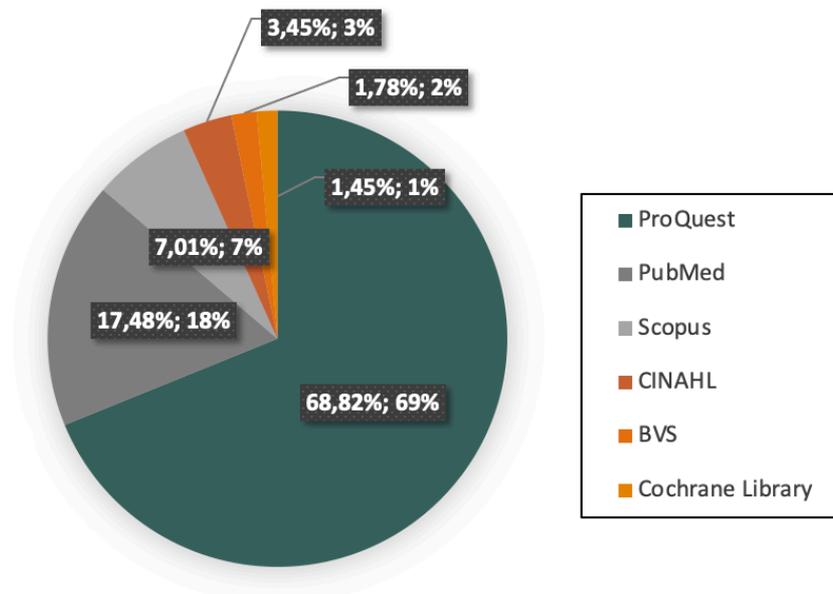
En la presente revisión, el criterio de calidad aplicado sobre los artículos obtenidos tras la lectura crítica para considerarlos válidos para su uso estuvo condicionado por una calidad alta (puntuación  $\geq 8$ ) o una calidad media (puntuación 5-7), mientras que para no considerarlos válidos y por tanto ser excluidos del proceso de selección, el criterio de calidad aplicado estuvo condicionado por una calidad baja (puntuación  $< 5$ ). Teniendo en consideración esta condición y tras aplicar la plantilla indicada para cada caso, se descartaron 4 artículos debido a que no estuvieron respaldados por una respuesta positiva en todas las preguntas de eliminación y, por tanto, su contenido no se correspondía con una adecuada calidad metodológica que permitiese su inclusión.

## 5. RESULTADOS

### 5.1. Resultados de la búsqueda y proceso de selección de estudios

Teniendo como referencia la estrategia de búsqueda descrita para cada una de las seis bases de datos seleccionadas y sin aplicar los filtros automáticos establecidos, se obtuvo un total de N=808 artículos. De este total, el 68,82% (n=618) se obtuvo en ProQuest Nursing & Allied Health Source, el 17,48% (n=157) en PubMed, el 7,01% (n=63) en Scopus, el 3,45% (n=31) en CINAHL, el 1,78% (n=16) en BVS y, por último, el 1,45% (n=13) se obtuvo en Cochrane Library. A continuación, en la Figura 1 se muestra la distribución gráfica de los mismos según la base de datos de procedencia.

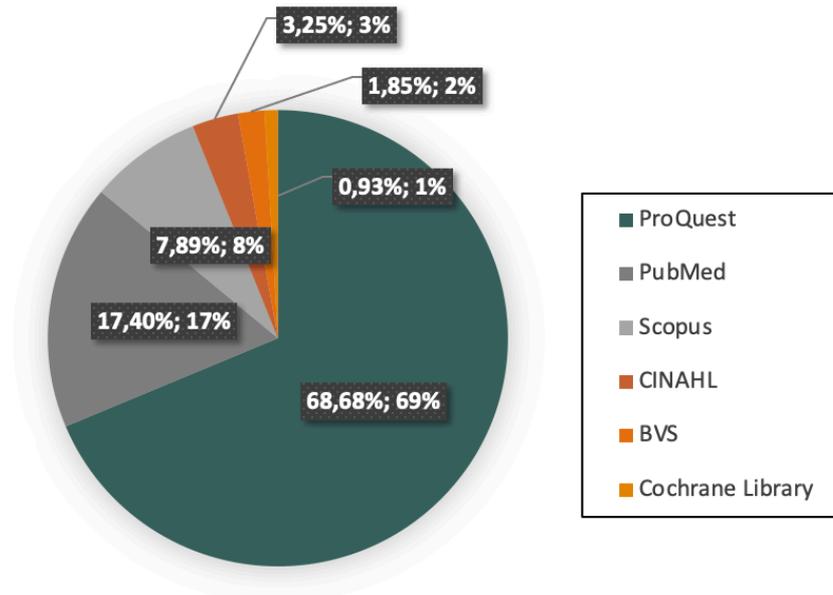
*Figura 1. Resultados de la estrategia de búsqueda sin filtros automáticos según la base de datos.*



*Fuente: elaboración propia.*

A continuación, tras aplicar los filtros automáticos propios de cada base de datos según los criterios de selección establecidos, el total de artículos obtenido se vio reducido a N=431. De este total, el 68,68% (n=296) pertenece a ProQuest Nursing & Allied Health Source, el 17,40% (n=75) a PubMed, el 7,89% (n=34) a Scopus, el 3,25% (n=14) a CINAHL, el 1,85% (n=8) a BVS y el 0,93% (n=4) pertenece a Cochrane Library. A continuación, en la Figura 2, se representa gráficamente esta distribución según la base de datos de procedencia.

**Figura 2.** Resultados de la estrategia de búsqueda con filtros automáticos según la base de datos.



Fuente: elaboración propia.

Sobre el número total de artículos encontrados (N=898), tras la aplicación de los filtros automáticos de cada base de datos, se excluyeron N=467 artículos, de los cuales, el 85,44% (n=399) fueron descartados por no cumplir con los criterios de fecha de publicación ‘‘últimos 5 años/2017 – 2022’’, el 13,7% (n=64) por imposibilidad de disponer del texto completo y, por último, el 0,86% (n=4) fue desechado por no estar publicado en idioma inglés o español.

En este aspecto, merece la pena destacar que, al descartar los artículos mediante un primer filtro, se aplicó el siguiente filtro sobre el número de artículos resultantes de la primera exclusión, de este modo el filtro ‘‘Texto completo’’ se aplicó sobre el número de artículos obtenidos tras la aplicación del filtro ‘‘Fecha de publicación (últimos 5 años/2017 – 2022)’’. Por último, el filtro ‘‘Idioma inglés o español’’ se aplicó sobre el número de artículos obtenidos tras el descarte realizado con el filtro ‘‘Texto completo’’.

A continuación, en la Tabla 4 se exponen los artículos excluidos según los filtros automáticos y en función de la base de datos utilizada.

**Tabla 4.** Clasificación de los artículos excluidos con los filtros automáticos y según la base de datos.

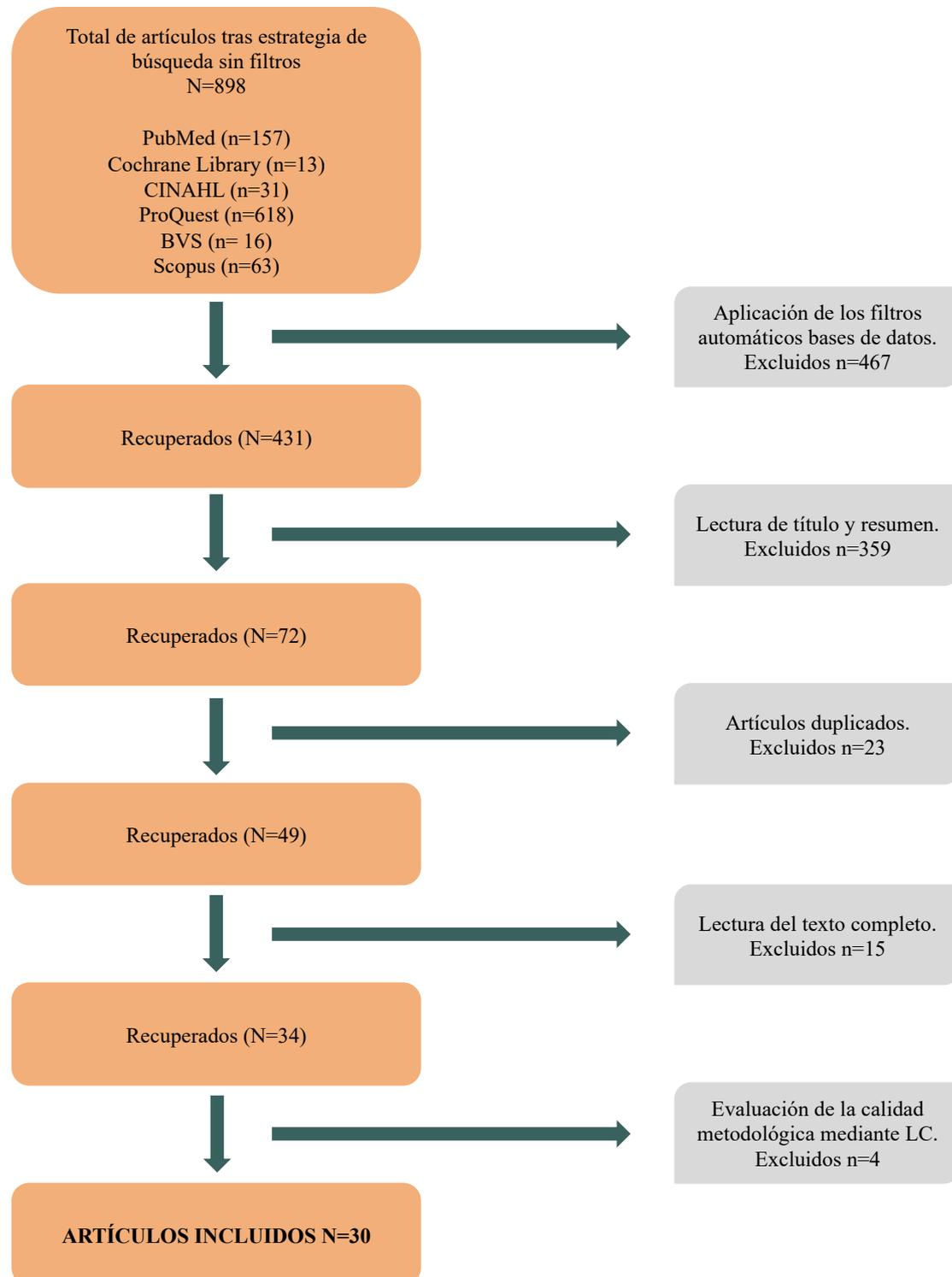
|                         | Fecha de publicación | Texto completo  | Idioma         | TOTAL (N=)    |
|-------------------------|----------------------|-----------------|----------------|---------------|
| <b>PubMed</b>           | 44                   | 37              | 1              | 82            |
| <b>Cochrane Library</b> | 5                    | 4               | 0              | 9             |
| <b>CINAHL</b>           | 13                   | 4               | 0              | 17            |
| <b>ProQuest</b>         | 315                  | 6               | 1              | 322           |
| <b>BVS</b>              | 4                    | 3               | 1              | 8             |
| <b>Scopus</b>           | 18                   | 10              | 1              | 29            |
| <b>TOTAL (N=)</b>       | <b>399</b>           | <b>64</b>       | <b>4</b>       | <b>467</b>    |
| <b>(%)</b>              | <b>(85,44%)</b>      | <b>(13,70%)</b> | <b>(0,86%)</b> | <b>(100%)</b> |

*Fuente: elaboración propia.*

Después de llevar a cabo la búsqueda y realizar este primer cribado de artículos mediante su filtrado automático, se procedió a la lectura del título y resumen de una muestra total de N=431 artículos, de los cuales se excluyeron un total de n=359 por no cumplir con los criterios de inclusión. Tras este cribado, los artículos obtenidos en la base de datos Cochrane Library fueron desechados por completo. Una vez realizada esta lectura y obtener una muestra de N=72 artículos, se llevó a cabo la eliminación de los artículos que estaban duplicados en varias bases de datos (n=23) obteniéndose así un total de N=49 artículos para poder continuar con la lectura completa de los mismos. Una vez realizada esta lectura completa, se excluyeron un total de n=15 artículos por no guardar relación con el objetivo general (Anexo 2). Por último, a través de una lectura crítica, se aplicaron los recursos de la herramienta CASPe al total de N=34 artículos recuperados con el fin de evaluar su calidad metodológica y poder desechar aquellos que no cumplieran con el criterio de calidad establecido para esta revisión (n=4) (Anexo 3), obteniéndose una muestra final conformada por un total de N=30 artículos.

A continuación, en la Figura 3, se muestra el diagrama de flujo correspondiente a este proceso de selección de los artículos.

**Figura 3.** Diagrama de flujo del proceso de selección de los artículos incluidos en la revisión.



Fuente: elaboración propia.

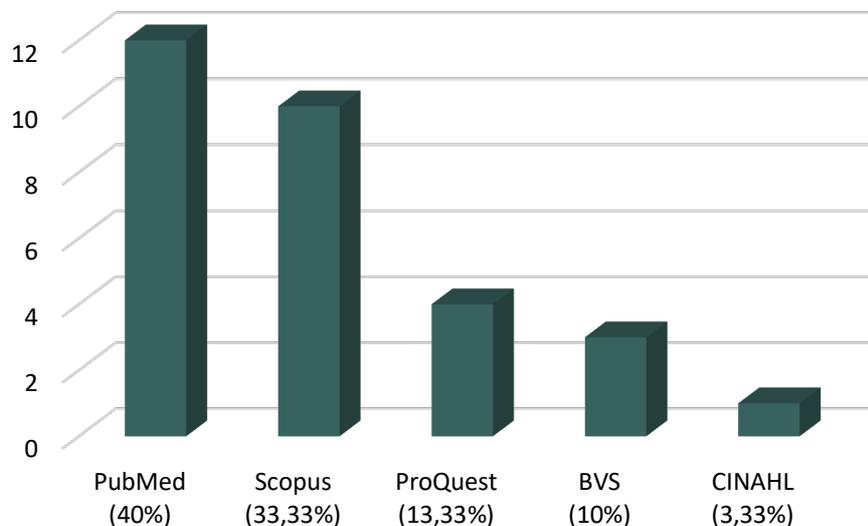
## 5.2. Características de los estudios incluidos

Los artículos que finalmente han sido incluidos en esta revisión tras la aplicación de los criterios de selección han sido clasificados en función de los siguientes aspectos: la base de datos de origen, el año de publicación, el país de procedencia y el tipo de estudio realizado.

### 5.2.1. Base de datos de origen

En cuanto a las bases de datos utilizadas, la mayoría de los artículos incluidos, que están representados por un 40% (n=12) del total, pertenecen a PubMed, seguido por un 33,33% (n=10) que pertenece a la base de datos Scopus. El 13,33% (n=4) ha sido extraído de la base de datos ProQuest Nursing & Allied Health Source, mientras que el 10% (n=3) procede de BVS. En último lugar, se posiciona el 3,33% (n=1) de los artículos que se han recuperado de la base de datos CINAHL. La representación gráfica de esta distribución se muestra en la Figura 4.

*Figura 4. Artículos incluidos en la revisión según la base de datos.*



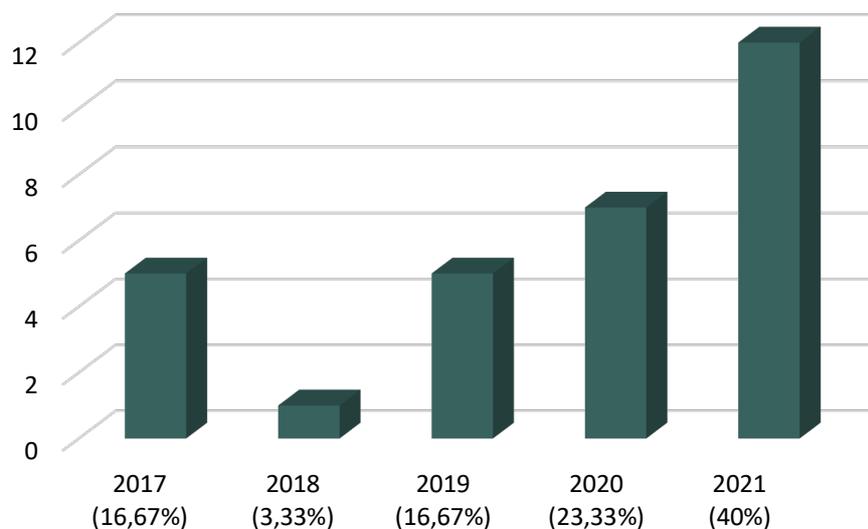
*Fuente: elaboración propia.*

### 5.2.2. Año de publicación

Atendiendo al año de publicación, la distribución de los artículos ha resultado de la siguiente manera: 2017 con un 16,67% (n=5), 2018 con un 3,33% (n=1), 2019 con un 16,67% (n=5), 2020 con un 23,33% (n=7) y, por último, 2021 con un 40% (n=12).

Según estos datos, se observa una media de investigación de seis artículos por año, de los cuales la mayor parte de los artículos seleccionados para ser incluidos en la presente revisión datan de los últimos 2 años, destacando el último año 2021 con mayor investigación y publicaciones sobre este tema. En la Figura 5 se muestra la representación gráfica de esta distribución.

**Figura 5.** *Artículos incluidos en la revisión según el año de publicación.*

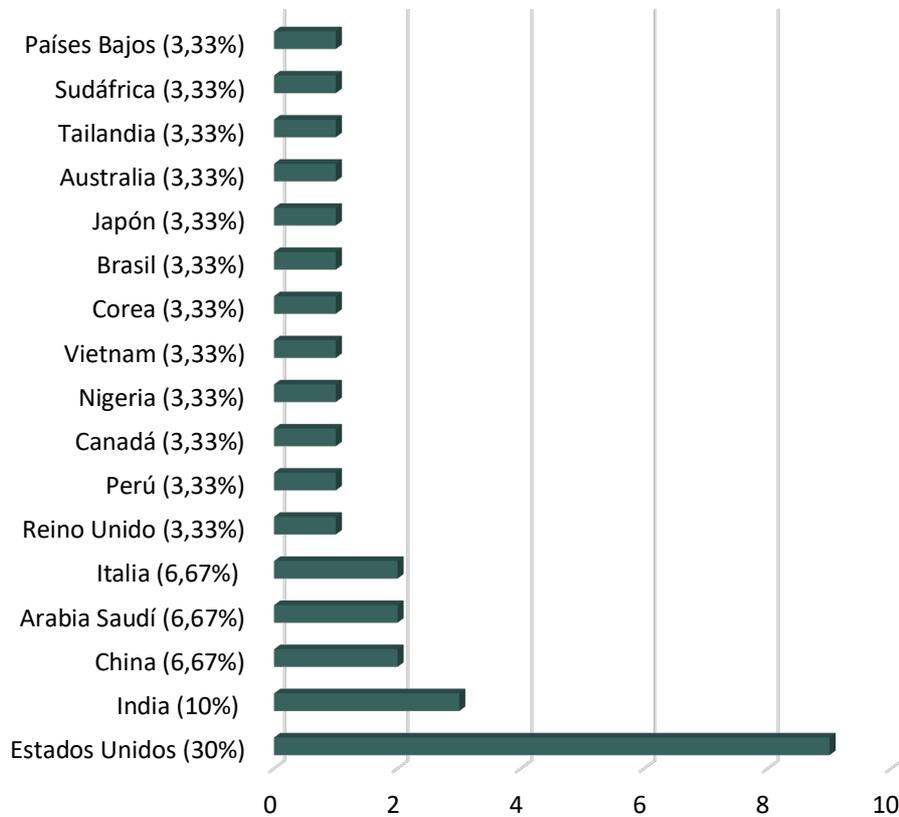


*Fuente: elaboración propia.*

### **5.2.3. País de publicación**

En cuanto a la procedencia del estudio, el país con mayor número de publicaciones ha sido Estados Unidos con un 30% (n=9) del total. Seguidamente, el 10% (n=3) se ha publicado en India y el 6,67% procede de China (n=2), Arabia Saudí (n=2) e Italia (n=2), respectivamente. Por último, el 3,33% ha sido publicado en Reino Unido (n=1), Perú (n=1), Canadá (n=1), Nigeria (n=1), Vietnam (n=1), Corea (n=1), Brasil (n=1), Japón (n=1), Australia (n=1), Tailandia (n=1), Sudáfrica (n=1) y Países Bajos (n=1), respectivamente. Esta clasificación se puede observar en la Figura 6.

**Figura 6.** Artículos incluidos en la revisión según el país de publicación.

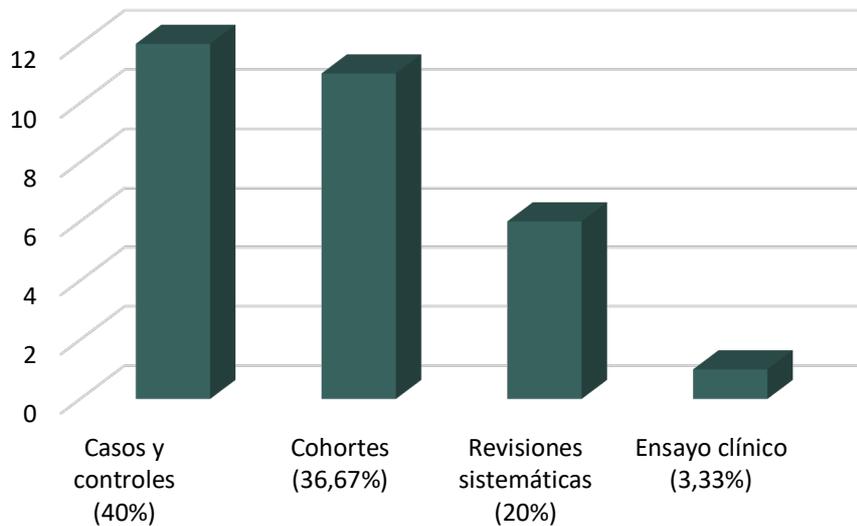


Fuente: elaboración propia.

#### 5.2.4. Tipo de estudio

Atendiendo a la tipología de los artículos, se ha observado que la mayoría son estudios de casos y controles, representados por un 40% (n=12) del total. Éstos son seguidos por los estudios de cohortes, los cuales se posicionan en segundo lugar con un 36,67% (n=11). A continuación, se encuentran las revisiones sistemáticas que suponen un 20% (n=6) del total y en último lugar, se posiciona el ensayo clínico que supone el 3,33% (n=1) restante. Esta distribución se puede observar en la Figura 7.

**Figura 7.** Artículos incluidos en la revisión según el tipo de estudio.



*Fuente: elaboración propia.*

Para finalizar este apartado de resultados y llevar a cabo la discusión de los mismos, se han diferenciado algunos de los aspectos más relevantes de cada uno de los artículos incluidos en la presente revisión. Se ha considerado oportuno destacar: el título, el año de publicación, el tipo de estudio, la base de datos de procedencia, el país de publicación, los objetivos y las conclusiones del estudio, así como la puntuación obtenida tras la evaluación de su calidad metodológica representada por la variable ‘Alta’ o ‘Media’ según los criterios de calidad aplicados que se han detallado en el apartado anterior. Estos datos se muestran a continuación en la Tabla 5.

**Tabla 5.** Características de los artículos incluidos en la revisión.

| TÍTULO  | AÑO  | TIPO DE ESTUDIO              | BASE DE DATOS | PAÍS           | OBJETIVO   | CONCLUSIÓN  | CALIDAD METODOLÓGICA |
|---|------|------------------------------|---------------|----------------|--|---|----------------------|
| The vaginal microbiome and preterm birth  | 2019 | Estudio de casos y controles | PubMed        | Estados Unidos | Identificar la composición microbiana vaginal en una cohorte de mujeres de ascendencia predominantemente africana que experimentaron un parto prematuro espontáneo o un parto a término. | Las mujeres de ascendencia africana tuvieron un riesgo mucho mayor de parto prematuro en comparación con las mujeres de ascendencia europea. Se necesitan más estudios para examinar si las diferencias observadas en la composición entre diferentes ascendencias tienen un vínculo causal directo con el origen étnico. | Alta                 |
| The pregnancy microbiome and Preterm birth  | 2020 | Revisión sistemática         | PubMed        | Reino Unido    | Analizar la compleja interacción entre el microbioma vaginal en el embarazo y su asociación con el parto prematuro.  | La evidencia más sólida del papel del microbioma en el parto prematuro se relacionó con la microbiota vaginal. Sin embargo, siguen existiendo importantes diferencias sobre los mecanismos del parto prematuro entre diferentes grupos étnicos y comunidades.   | Alta                 |
| Vaginal Microbiome Composition in Early Pregnancy and Risk of Spontaneous Preterm and Early Term Birth Among African American Women | 2021 | Estudio de casos y controles | PubMed        | Estados Unidos | Evaluar la asociación entre el microbioma vaginal del embarazo y el parto prematuro espontáneo o el parto a término entre las mujeres afroamericanas.                                    | La abundancia relativa y la presencia de distintos taxones dentro del microbioma vaginal durante el embarazo se asociaron con parto prematuro espontáneo.   | Alta                 |

*Fuente: elaboración propia.*

**Continuación Tabla 5. Características de los artículos incluidos en la revisión.**

| TÍTULO   | AÑO  | TIPO DE ESTUDIO                 | BASE DE DATOS | PAÍS           | OBJETIVO  | CONCLUSIÓN  | CALIDAD METODOLÓGICA |
|--|------|---------------------------------|---------------|----------------|---|---|----------------------|
| Vaginal Microbiome Diversity and Preterm Birth: Results of a Nested Case Control Study in Peru                           | 2020 | Estudio de casos y controles    | PubMed        | Perú           | Comparar los microbiomas vaginales de mujeres con parto prematuro con una muestra de mujeres con partos a término y evaluar si estas asociaciones difieren entre diferentes edades gestacionales.                     | No se encontraron diferencias entre las comunidades microbiana y el parto prematuro, pero sí heterogeneidad del efecto potencial entre las comunidades vaginales y el parto prematuro según la edad gestacional en la evaluación del microbioma.  | Alta                 |
| The Microbiome and Complement Activation: A Mechanistic Model for Preterm Birth  | 2017 | Revisión sistemática            | PubMed        | Estados Unidos | Explorar la relación entre el microbioma y la desregulación del sistema el complemento con el parto prematuro.  | La vía asociada al parto prematuro no solo estuvo relacionada con la composición del microbioma, sino que también lo estuvo la respuesta inflamatoria complementaria a estos factores.  | Alta                 |
| Large-scale characterisation of the pregnancy vaginal microbiome and sialidase activity in a low-risk Chinese population | 2021 | Estudio de cohortes prospectivo | PubMed        | China          | Explorar la relación entre la composición de la microbiota vaginal, la actividades de la enzima sialidasa y la presencia de leucocitos con el riesgo de parto prematuro en una cohorte de mujeres embarazadas chinas. | La composición de la microbiota vaginal, la actividad alta de la enzima sialidasa y/o la presencia de leucocitos no se asoció con el riesgo de parto prematuro, lo que posiblemente explica las bajas tasas de parto prematuro en esta población. | Alta                 |

*Fuente: elaboración propia.*

**Continuación Tabla 5. Características de los artículos incluidos en la revisión.**

| TÍTULO   | AÑO  | TIPO DE ESTUDIO                   | BASE DE DATOS | PAÍS    | OBJETIVO  | CONCLUSIÓN  | CALIDAD METODOLÓGICA |
|--|------|-----------------------------------|---------------|---------|---|---|----------------------|
| Screening of vulvovaginal infections during pregnancy in resource constrained settings: Implications on preterm delivery   | 2017 | Estudio de casos y controles      | PubMed        | India   | Estimar la proporción de infecciones vaginales y microbiota vaginal anormal entre mujeres embarazadas del sur de India y encontrar su asociación con el parto prematuro.          | Las infecciones vaginales y la microbiota vaginal anormal presentaron una asociación estadísticamente significativa con el parto prematuro. Su diagnóstico se puede lograr mediante el complemento del examen microbiológico de los frotis vaginales al examen clínico en entornos de recursos limitados. | Alta                 |
| Increased richness and diversity of the vaginal microbiota and spontaneous preterm birth                                   | 2018 | Estudio de cohortes retrospectivo | PubMed        | Canada  | Evaluar si existen diferencias en la composición de la microbiota vaginal, al principio de la gestación, de mujeres que tuvieron un parto prematuro espontáneo y parto a término. | Las diferencias en la microbiota de las mujeres que tuvieron parto prematuro, como una mayor riqueza y diversidad de la composición de la microbiota, pueden tener un papel en el parto prematuro espontáneo.   | Alta                 |
| Predominance of <i>Atopobium vaginae</i> at Midtrimester: A Potential Indicator of Preterm Birth Risk in a Nigerian Cohort | 2021 | Estudio de cohortes prospectivo   | PubMed        | Nigeria | Evaluar la composición de la microbiota vaginal y la hormonas esteroides durante el embarazo, así como su relación con el riesgo de parto prematuro en mujeres nigerianas.        | Las mujeres con parto prematuro presentaron mayor riqueza microbiana, alta diversidad y escasos lactobacilos en comparación con las muestras de parto a término.  | Alta                 |

*Fuente: elaboración propia.*

**Continuación Tabla 5. Características de los artículos incluidos en la revisión.**

| TÍTULO  | AÑO  | TIPO DE ESTUDIO              | BASE DE DATOS | PAÍS           | OBJETIVO   | CONCLUSIÓN  | CALIDAD METODOLÓGICA |
|---|------|------------------------------|---------------|----------------|--|---|----------------------|
| Vaginal host immune-microbiome interactions in a cohort of primarily African-American women who ultimately underwent spontaneous preterm birth or delivered at term | 2021 | Estudio de casos y controles | PubMed        | Estados Unidos | Caracterizar las interacciones del microbioma vaginal en mujeres embarazadas con parto prematuro espontáneo y mujeres embarazadas con embarazo a término.                          | Los estados comunitarios del microbioma vaginal dominados por bacterias anaerobias se correlacionaron negativamente con la respuesta inmunitaria local en mujeres con parto prematuro espontáneo en comparación con aquellas con parto a término. | Alta                 |
| Cervicovaginal microbiota and local immune response modulate the risk of spontaneous preterm delivery   | 2019 | Estudio de casos y controles | PubMed        | Estados Unidos | Examinar las asociaciones entre las comunidades microbianas cervicovaginales y las características inmunológicas locales de mujeres embarazadas con el parto prematuro espontáneo. | Se identificaron firmas específicas que combinan factores microbianos e inmunitarios cervicovaginales asociados con el parto prematuro espontáneo.  | Alta                 |
| First-trimester vaginal microbiome diversity: A potential indicator of preterm delivery risk  | 2017 | Revisión sistemática         | PubMed        | India          | Investigar si existen posibles firmas en la estructura de la comunidad microbiana vaginal de mujeres embarazadas que puedan indicar predisposición temprana al parto prematuro.    | Los resultados indicaron diferencias significativas entre los microbiomas vaginales del primer trimestre obtenidos de mujeres con parto prematuro espontáneo y mujeres con parto a término.   | Alta                 |

*Fuente: elaboración propia.*

**Continuación Tabla 5.** Características de los artículos incluidos en la revisión.

| TÍTULO  | AÑO  | TIPO DE ESTUDIO              | BASE DE DATOS | PAÍS           | OBJETIVO   | CONCLUSIÓN   | CALIDAD METODOLÓGICA |
|---|------|------------------------------|---------------|----------------|--|--|----------------------|
| Implications of the vaginal microbiome and potential restorative strategies on maternal health: a narrative review.                         | 2021 | Revisión sistemática         | Scopus        | Estados Unidos | Estudiar el impacto de la microflora vaginal en los resultados del embarazo y las estrategias de restauración vaginal.                   | Se evidenció una correlación entre los cambios de la microflora vaginal y los resultados del embarazo, entre los que destacaron el parto prematuro.  | Media                |
| Vaginal microbiota associated with Preterm delivery   | 2020 | Estudio de casos y controles | Scopus        | Japón          | Evaluar si la microbiota vaginal está asociada con la amenaza de parto prematuro y el parto prematuro.                                   | El aumento de las especies de <i>Ureaplasma</i> en la microbiota vaginal fue un factor de riesgo de parto prematuro. El análisis del microbioma vaginal puede identificar embarazos de alto riesgo de parto prematuro. | Alta                 |
| The influence of the vaginal microbiota on preterm birth: A systematic review and recommendations for a minimum dataset for future research | 2019 | Revisión sistemática         | Scopus        | Países Bajos   | Identificar, evaluar y resumir los resultados de los estudios que examinan la relación entre la microbiota vaginal y el parto prematuro. | Los estudios publicados más recientemente proporcionan evidencia de una asociación entre una microbiota vaginal disbiótica y el parto prematuro.   | Alta                 |

*Fuente: elaboración propia.*

**Continuación Tabla 5. Características de los artículos incluidos en la revisión.**

| TÍTULO   | AÑO  | TIPO DE ESTUDIO                 | BASE DE DATOS | PAÍS           | OBJETIVO   | CONCLUSIÓN  | CALIDAD METODOLÓGICA |
|--|------|---------------------------------|---------------|----------------|--|---|----------------------|
| Identification of Vaginal Microbial Communities Associated with Extreme Cervical Shortening in Pregnant Women  | 2020 | Estudio de cohortes prospectivo | Scopus        | Italia         | Caracterizar las comunidades microbianas asociadas con un acortamiento cervical extremo, ya que se ha asociado con las tasas más altas de parto prematuro.   | La comunidad dominada por <i>Lactobacillus Iners</i> estuvo asociada significativamente con un acortamiento cervical extremo y el posterior parto prematuro.  | Alta                 |
| Early pregnancy vaginal microbiome trends and preterm birth  | 2017 | Estudio de casos y controles    | Scopus        | Estados Unidos | Identificar las características de la microbiota vaginal en una cohorte de mujeres embarazadas predominantemente afroamericanas y evaluar si dichas características guardan relación con el parto prematuro. | Una disminución significativa de la riqueza y la diversidad de la microbiota vaginal se asoció con el parto prematuro. El momento de esta supresión apareció entre el primer y segundo trimestre de embarazo. | Alta                 |
| A specific bacterial DNA signature in the vagina of Australian Women in midpregnancy predicts high risk of spontaneous preterm birth (the Predict1000 study) | 2021 | Estudio de cohortes prospectivo | Scopus        | Australia      | Establecer una prueba de ADN microbiano vaginal para mujeres australianas en la mitad del embarazo e identificar el riesgo de parto prematuro espontáneo.  | La firma de AND bacteriano vaginal "Gardnerella Lactobacillus Ureaplasma" identificó mujeres con riesgo de parto prematuro espontáneo.  | Alta                 |

*Fuente: elaboración propia.*

**Continuación Tabla 5.** Características de los artículos incluidos en la revisión.

| TÍTULO  | AÑO  | TIPO DE ESTUDIO              | BASE DE DATOS | PAÍS           | OBJETIVO  | CONCLUSIÓN  | CALIDAD METODOLÓGICA |
|---|------|------------------------------|---------------|----------------|---|---|----------------------|
| Replication and refinement of a vaginal microbial signature of preterm birth in two racially distinct cohorts of US women   | 2017 | Estudio de casos y controles | Scopus        | Estados Unidos | Comprender el papel que tiene la microbiota vaginal en el parto prematuro y abordar las inconsistencias de estudios previos.  | Los hallazgos corroboraron la asociación de la microbiota vaginal y el parto prematuro. Los resultados contradictorios pueden reflejar el diferente perfil de riesgo de las mujeres de raza negra.                          | Media                |
| The Vaginal Microbial Signatures of Preterm Birth Delivery in Indian Women  | 2021 | Estudio de casos y controles | Scopus        | India          | Investigar las diferencias en la composición y diversidad microbiana vaginal entre muestras de partos prematuros y partos a término.                                | El predominio de especies específicas de <i>Lactobacillus</i> y algunos anaerobios facultativos se asociaron con los resultados del parto.  | Alta                 |
| The Association Between Vaginal Microbiota Dysbiosis, Bacterial Vaginosis, and Aerobic Vaginitis, and Adverse Pregnancy Outcomes of Women Living in Sub-Saharan Africa: A Systematic Review | 2020 | Revisión sistemática         | Scopus        | Sudáfrica      | Revisar la evidencia sobre la asociación entre la diversidad de la composición microbiana vaginal en mujeres del África subsahariana y los resultados del embarazo. | La alta carga de vaginosis bacteriana y el papel potencial de la disbiosis de la microbiota vaginal y su relación con el parto prematuro, respaldaron la necesidad de futuros estudios entre las mujeres de esta población. | Alta                 |

*Fuente: elaboración propia.*

**Continuación Tabla 5.** Características de los artículos incluidos en la revisión.

| TÍTULO  | AÑO  | TIPO DE ESTUDIO                   | BASE DE DATOS | PAÍS         | OBJETIVO   | CONCLUSIÓN  | CALIDAD METODOLÓGICA |
|---|------|-----------------------------------|---------------|--------------|--|---|----------------------|
| Vaginal Microbiota and Cytokine Levels Predict Preterm Delivery in Asian Women          | 2021 | Estudio de cohortes prospectivo   | Scopus        | Tailandia    | Analizar longitudinalmente la microbiota vaginal y la composición de citoquinas de mujeres con parto prematuro y controles con parto a término.  | Las diferencias en la diversidad microbiana vaginal y el entorno inmunitario vaginal se asociaron con un mayor riesgo de parto prematuro.   | Alta                 |
| Bacterial vaginosis in pregnancy: prevalence and outcomes in a tertiary care hospital   | 2021 | Estudio de cohortes retrospectivo | ProQuest      | Arabia Saudí | Evaluar la prevalencia de vaginitis y disbiosis bacteriana vaginal y estimar el riesgo de complicaciones relacionadas con el final del embarazo. | Se mostró una asociación estadísticamente significativa entre la vaginosis bacteriana y los resultados adversos considerados, entre los que se destacó el trabajo de parto prematuro, entre otros.                          | Media                |
| Does Aerobic Vaginitis Have Adverse Pregnancy Outcomes? Prospective Observational Study | 2020 | Estudio de cohortes prospectivo   | ProQuest      | Arabia Saudí | Evaluar la asociación entre la vaginitis aeróbica y los resultados del embarazo.   | La vaginitis aeróbica estaba relacionada con una diversidad de efectos adversos del embarazo, entre los que destacó el parto prematuro. Además, su incidencia podría aumentar más con la gravedad de la vaginitis aeróbica. | Alta                 |

*Fuente: elaboración propia.*

**Continuación Tabla 5.** Características de los artículos incluidos en la revisión.

| TÍTULO  | AÑO  | TIPO DE ESTUDIO                 | BASE DE DATOS | PAÍS           | OBJETIVO  | CONCLUSIÓN   | CALIDAD METODOLÓGICA |
|---|------|---------------------------------|---------------|----------------|---|--|----------------------|
| Lower genital tract infections in Preterm premature of membranes and Preterm labor: a case-control study from Vietnam                       | 2021 | Estudio de casos y controles    | ProQuest      | Vietnam        | Determinar la incidencia de vaginosis bacteriana y factores relacionados con el trabajo de parto pretérmino.  | La vaginosis bacteriana aumentó el riesgo de parto pretérmino.   | Alta                 |
| A non-optimal cervicovaginal microbiota in pregnancy is associated with a distinct metabolic signature among non-Hispanic Black individuals | 2021 | Estudio de casos y controles    | ProQuest      | Estados Unidos | Examinar la producción metabolómica de la microbiota cervicovaginal para identificar su relación con la remodelación cervical y el parto prematuro espontáneo en mujeres embarazadas de raza negra. | La composición de la microbiota cervicovaginal y sus interacciones con el metaboloma resultaron determinantes en la remodelación cervical y el parto prematuro espontáneo. | Alta                 |
| Vaginal microbiome profiles of Pregnant Women in Korea using a 16S metagenomics approach  | 2019 | Estudio de cohortes prospectivo | BVS           | Corea          | Caracterizar la microbiota vaginal de mujeres con parto prematuro e identificar la comunidad microbiana vaginal asociada con un embarazo seguro para predecir resultados adversos del parto.        | La clasificación del fluido vaginal basada en la abundancia de <i>Lactobacillus</i> puede revelar la microbiota vaginal asociada con el parto prematuro.                   | Alta                 |

*Fuente: elaboración propia.*

**Continuación Tabla 5. Características de los artículos incluidos en la revisión.**

| TÍTULO  | AÑO  | TIPO DE ESTUDIO                 | BASE DE DATOS | PAÍS   | OBJETIVO  | CONCLUSIÓN  | CALIDAD METODOLÓGICA |
|---|------|---------------------------------|---------------|--------|---|---|----------------------|
| Evaluation of vaginal microbiota in Women admitted to the hospital for premature labor                          | 2021 | Estudio de cohortes prospectivo | BVS           | Italia | Evaluar la microbiota vaginal de mujeres ingresadas en el hospital por trabajo de parto prematuro y comparar la flora de aquellas que respondieron al tratamiento tocolítico con la flora de aquellas que no lo hicieron. | Se diagnosticó disbiosis vaginal en todas las mujeres ingresadas en el hospital por trabajo de parto prematuro. Una disbiosis más severa se presentó en la mayoría de las mujeres que no respondieron al tratamiento tocolítico.                              | Alta                 |
| Defining microbial biomarkers for risk of preterm labor   | 2020 | Ensayo clínico                  | BVS           | Brasil | Investigar la asociación entre el parto prematuro y la comunidad microbiana vaginal, así como identificar biomarcadores microbianos para el riesgo de parto prematuro.  | Se demostró que la especie <i>Lactobacillus</i> fue protectora de la microbiota vaginal y del parto prematuro espontáneo mientras que la presencia de especies patógenas se avaló como factor de riesgo de parto prematuro espontáneo.                        | Alta                 |
| <i>Lactobacillus iners</i> Is Associated with Vaginal Dysbiosis in Healthy Pregnant Women: A Preliminary Study. | 2019 | Estudio de cohortes prospectivo | CINAH         | China  | Investigar la microbiota vaginal en el primer, segundo y tercer trimestre del embarazo en mujeres embarazadas sanas utilizando un enfoque independiente del cultivo.  | La prevalencia de la microbiota vaginal varió significativamente a lo largo del embarazo. Los cambios en su composición podrían provocar el cambio de una microbiota normal a una disbiosis, lo que contribuye a resultados adversos como el parto prematuro. | Alta                 |

Fuente: elaboración propia.

## **6. DISCUSIÓN**

Mediante el análisis de los 30 estudios incluidos en la presente revisión, en este apartado se procede a realizar la discusión de los mismos. Para ello, y con la finalidad de facilitar su comprensión, se realizará una división de la información obtenida con la que se pretende mostrar de una forma más clara el contenido de los artículos. Para ello, se discutirán de forma ordenada todos los argumentos obtenidos de los autores acerca de la relación entre la composición de la microbiota vaginal y el parto prematuro con el propósito de responder a los objetivos planteados. Para ello, se seguirá un orden descendente desde los objetivos más generales hasta los más específicos mediante una división en tres apartados que describen los mecanismos mediante los cuales la microbiota vaginal influye sobre el inicio del parto de forma prematura, su vinculación con el origen étnico y racial, así como la repercusión que tienen los cambios en la riqueza y la diversidad de la microbiota vaginal, respectivamente.

### **6.1. Influencia de la composición de la microbiota vaginal sobre el parto prematuro**

En primer lugar, de acuerdo con Bayar E, et al.<sup>31</sup>, la evidencia más sólida del papel del microbioma en el parto prematuro se relaciona con la invasión microbiana en la cavidad amniótica procedente de la microbiota vaginal. Sin embargo, esta idea no es compartida por Moumne O, et al.<sup>14</sup>, quienes no desmienten la veracidad de la correlación entre los cambios en la microbiota vaginal y los resultados del embarazo, pero sí se muestran a favor de que no se puede establecer una causalidad determinada en función de la evidencia disponible. En la misma línea, los autores Freitas AC et al.<sup>18</sup>, tras realizar sus investigaciones sobre la composición de la microbiota vaginal de una cohorte de gestantes, concluyen que no es posible identificar una estructura dominada por una comunidad microbiana vaginal específica que esté asociada con el parto prematuro, aunque sí observan diferencias en la riqueza y la diversidad de la composición de la microbiota vaginal de mujeres embarazadas que tienen un parto prematuro en comparación con la de quienes tienen un parto a término. Esta idea también es apoyada por los autores Dunlop AL, et al.<sup>32</sup>, Stout MJ, et al.<sup>33</sup> y Payne MS, et al.<sup>34</sup>, quienes declaran que ningún CST vaginal único se asocia estadísticamente de manera significativa con un parto prematuro o con un parto a término, argumentando que probablemente se deba a que

la asignación de un CST se suele realizar en la mayoría de los casos por el dominio de una especie en particular sin acotar a las restantes que también forman parte del tipo de estado comunitario en cuestión. Sin embargo, sí abogan por la asociación del parto prematuro con una mayor inestabilidad de la composición de la microbiota vaginal en comparación con el parto a término. De la misma forma, Peelen MJCS, et al.<sup>15</sup>, Freitas AC et al.<sup>18</sup> y Shi Y, et al.<sup>35</sup>, argumentan que a pesar de la existencia de estudios que revelan argumentos contradictorios, la evidencia más reciente confirma la hipótesis de que la riqueza y la diversidad de especies bacterianas detectadas en la composición microbiana vaginal de gestantes que tienen un parto prematuro es significativamente mayor que en la de gestantes que finalizan su embarazo con un parto a término. Particularmente, sus estudios concluyen en la existencia de una asociación consolidada entre la disbiosis de la microbiota vaginal, entendida como un desequilibrio de su composición, y el resultado prematuro del embarazo.

Por otro lado, los estudios realizados por Monzoorul Haque M, et al.<sup>4</sup> y Stout MJ, et al.<sup>33</sup> reafirman los argumentos citados en el párrafo anterior, ya que exponen que el proceso de parto prematuro está asociado con una comunidad bacteriana vaginal más inestable y alegan que una muestra de la microbiota vaginal obtenida de una gestante en cualquier momento del embarazo se puede emplear para diagnosticar o predecir de manera temprana y precisa el riesgo de parto prematuro en función de la composición de la microbiota vaginal. En este aspecto, concretan que el punto de inflexión en el cambio de la riqueza y la diversidad que está asociado con el nacimiento prematuro parece estar entre el primer y segundo trimestre, con un patrón de diversidad mayor observado en el primer trimestre. En caso de las mujeres que tienen un parto a término, a medida que aumenta la edad gestacional, la riqueza y la diversidad microbianas disminuyen progresivamente; sin embargo, en mujeres que tienen un parto prematuro, la inestabilidad se vuelve todavía mayor entre el segundo y tercer trimestre. En este aspecto, Odogwu NM, et al.<sup>36</sup>, tras su análisis sobre el microbioma vaginal durante la progresión del embarazo, destacan asociaciones entre la abundancia relativa alta de *Atopobium vaginae* (CST-IV) durante el segundo trimestre con un estado de mayor inestabilidad en este periodo, considerándose como el género más predominante entre taxones asociados con el parto prematuro.

A continuación, otra idea que quieren destacar los autores es el predominio de las especies de *Lactobacillus* durante el embarazo, en comparación con un estado de no embarazo, y su efecto protector sobre el parto. Con respecto a ello, Peelen MJCS, et al.<sup>15</sup>, Santos de Freitas A, et al.<sup>37</sup> y Shi Y, et al.<sup>35</sup> declaran que a medida que avanza el embarazo, la dominancia de especies de lactobacilos en la microbiota vaginal aumenta y con ello disminuye la amenaza de parto prematuro. En este sentido, Moumne O, et al.<sup>14</sup> y Dunlop AL, et al.<sup>32</sup> manifiestan que el estado de eubiosis vaginal durante el embarazo está dominado por especies de *Lactobacillus*, las cuales tienen la capacidad de reducir el pH vaginal y prevenir la invasión de patógenos gracias a su producción de ácido láctico. Esta propiedad garantiza una adecuada homeostasis inmunitaria que refuerza las propiedades de la barrera del epitelio genital y uterino disminuyendo así el riesgo de una posible infección ascendente. En la misma línea, Di Paola M, et al.<sup>16</sup> destacan la capacidad que tienen las especies de *Lactobacillus*, como son *Lactobacillus crispatus* (CST-I), *Lactobacillus gasseri* (CST-II), *Lactobacillus Iners* (CST-III) y *Lactobacillus jenseii* (CST-V), para modular las respuestas inflamatorias provocadas por los patógenos implicados en el acortamiento del cuello uterino, uno de los principales factores de riesgo del parto prematuro. En contraposición, la prevalencia de un tipo de estado comunitario vaginal deficiente de *Lactobacillus* (CST-IV), en particular especies anaerobias facultativas estrictas, entre las que destacan los géneros *Gradnerella*, *Streptococcus* y *Prevotella*, se correlacionan con un acortamiento del cuello uterino y el parto prematuro.

Como se ha afirmado en los párrafos anteriores, las especies de *Lactobacillus* tienen un efecto protector mientras que el dominio de otras especies bacterianas anaerobias constituye un factor de riesgo para el parto prematuro. Sobre la base de esta afirmación, los autores Bayar E, et al.<sup>31</sup>, Peelen MJCS, et al.<sup>15</sup>, Santos de Freitas A, et al.<sup>37</sup> y Shi Y, et al.<sup>35</sup> respaldan el hallazgo más consistente sobre el beneficio de una microbiota vaginal, el cual se basa en el dominio de *Lactobacillus crispatus* (CST-I) sobre las especies de lactobacilos por su capacidad de inhibir el crecimiento de bacterias no deseadas durante el embarazo, como es el caso de *Streptococcus*, y otras especies no adaptadas en el ambiente vaginal, lo cual evidencia su efecto protector en la modulación de la microbiota vaginal durante el periodo de gestación. De este modo, una microbiota dominada por *Lactobacillus crispatus* (CST-I), se asocia con un parto a término y una duración más larga del embarazo. Callahan BJ, et al.<sup>22</sup> concluyen resultados similares al comparar dos cohortes de mujeres embarazadas en las que la disminución de la abundancia de

*Lactobacillus crispatus* (CST-I) y *Lactobacillus jenseii* (CST-V) junto con el predominio de los géneros bacterianos *Gradnerella* y *Ureaplasma*, clasificados como un estado comunitario dominado por bacterias anaerobias estrictas (CST-IV), se asocia con el parto prematuro.

En consonancia, los autores anteriores junto con Freitas AC, et al.<sup>18</sup> confirman la asociación entre los géneros *Mycoplasma*, *Ureaplasma* y *Prevotella*, (CST-IV) con el parto prematuro, dado su predominio significativamente mayor en estos casos en comparación con los partos a término. Además, argumentan que estos géneros son un factor de riesgo por su participación en la disbiosis vaginal y los procesos infecciosos e inflamatorios capaces de desencadenar un parto de manera prematura. Además, tienen un metabolismo con el que producen ureasa, una enzima que cataliza la hidrólisis de la urea en dióxido de carbono y amoníaco, lo cual aumenta el pH vaginal y da lugar a una condición de estrés para la madre y el feto que puede influir en un desenlace prematuro espontáneo.

Por otro lado, Di Paola M, et al.<sup>16</sup>, en comparación con las especies de lactobacilos que evolutivamente se han adaptado al ambiente vaginal y ejercen un papel protector sobre la misma, *Lactobacillus iners* (CST-III) es la especie con menor capacidad para contrastar infecciones de patógenos externos o patobiontes, ya que produce bajas cantidades de péptidos antimicrobianos y tiene una capacidad reducida para prevenir el enriquecimiento de otras bacterias responsables de los estados de disbiosis vaginal, como es el caso de la vaginosis bacteriana. Además, tiene facilidad para adaptarse a estas condiciones de disbiosis vaginal características por presentar un pH elevado y la presencia de comunidades polimicrobianas (CST-IV), con lo cual sugieren que podría ser un marcador de desequilibrio microbiano y la única comunidad de especies dominadas por *Lactobacillus* involucrada en los mecanismos negativos sobre la longitud del cuello uterino de manera prematura durante el embarazo. Estos datos están respaldados en la revisión sistemática realizada por Peelen MJCS, et al.<sup>15</sup>, en la que concluyen el origen de la asociación entre la microbiota disbiótica con predominio de *Lactobacillus* y el parto prematuro, puede deberse al papel de *Lactobacillus iners* (CST-III) característicos de la microbiota vaginal de mujeres que tienen un parto prematuro frente a las que tienen un embarazo a término.

## 6.2. Diferencias raciales y étnicas en la composición de la microbiota vaginal y su relación con el parto prematuro

Las variaciones entre las complejas interacciones entre el huésped y el microbioma durante el periodo de embarazo según la raza u origen étnico son factores muy señalados por diferentes investigaciones. Blostein F, et al.<sup>38</sup> indagan sobre ello y revelan que las tasas que representan la asociación entre la composición de la microbiota vaginal y el parto prematuro difieren según la raza, la etnia y la zona geográfica en la que se habita. En sintonía con estas declaraciones, sus resultados respaldan la hipótesis de que los tipos de estado comunitario dominados por *Lactobacillus* no son indicadores universales de un microbioma vaginal saludable en las mujeres embarazadas de todas las poblaciones. Este aspecto es reafirmado en el estudio “Predict1000” llevado a cabo por Payne SM, et al.<sup>34</sup>, quienes documentan que la raza y el origen étnico de las mujeres tienen un papel crucial en las asociaciones entre las comunidades microbianas vaginales y el riesgo de parto prematuro.

Las afirmaciones expuestas anteriormente son respaldadas por Callahan BJ, et al.<sup>22</sup> y Florova V, et al.<sup>20</sup>, quienes indagan sobre ello y demuestran que la concentración de comunidades bacterianas vaginales dominadas por especies de *Lactobacillus* (CST I, II, III y V) son mayores en las mujeres asiáticas y caucásicas en comparación con la de mujeres de raza negra (africanas y/o afroamericanas) e hispanas, cuyos valores medios de pH son más elevados, y por tanto carecen de papel proyectador por presentar un ecosistema vaginal enriquecido por comunidades polimicrobianas no dominadas por especies de *Lactobacillus* (CST-IV) tanto en un estado de embarazo como no embarazo.

A continuación, un grupo de autores coinciden con el enfoque de estas investigaciones focalizadas en este factor de riesgo y afirman la existencia de una correlación positiva entre la composición de la microbiota vaginal y el parto prematuro en mujeres de ascendencia africana en comparación con las mujeres de ascendencia europea. Particularmente, Fettweis JM, et al.<sup>39</sup>, en su investigación sobre una cohorte procedente del Proyecto Integrador del Microbioma Humano, descubren que las mujeres que tienen un parto a término presentan mayor abundancia de *Lactobacillus crispatus* (CST-I) que las mujeres que tienen un parto prematuro; sin embargo, cuando estos valores se estratifican por raza, las diferencias son mayores entre mujeres afroamericanas, ya que presentan una composición vaginal no dominada por lactobacilos y

cuando el predominio de esta especie es elevado, suele estar dominado por *Lactobacillus iners* (CST-III). Estos argumentos son respaldados por Dunlop AL, et al.<sup>32</sup>, en cuyo estudio la mayoría de las mujeres afroamericanas que tuvieron un parto prematuro presentaron un microbioma vaginal dominado por un estado comunitario diverso (CST-IV) y por *Lactobacillus iners* (CST-III), mientras que solo una quinta parte de su muestra presentó una microbiota vaginal dominada por *Lactobacillus* no *iners* (CST I, II o V). Además, Stout MJ, et al.<sup>33</sup> y Callahan BJ, et al.<sup>22</sup>, identifican una asociación entre la diversidad cambiante de la comunidad microbiana vaginal y la inestabilidad durante el embarazo con el parto prematuro, siendo los cambios más pronunciados entre las mujeres afroamericanas que entre las mujeres caucásicas. En concreto, *Lactobacillus iners* (CST-III) y géneros como *Gradnerella vaginalis* (CST-IV) a menudo coexisten en mujeres de ascendencia africana, por el contrario la proporción de *Lactobacillus crispatus* (CST-I), que está asociada a un bajo riesgo de parto prematuro, está sesgada cuando coexiste con otro género anaerobio. Por este motivo, objetan que ‘*La microbiota vaginal está mejor representada por las frecuencias cuantitativas de Lactobacillus crispatus, Lactobacillus iners y Gradnerella vaginalis que clasificando las comunidades en cinco tipos de estados comunitarios*’.

Por último, un agregado de autores, en vista de esta influencia racial y étnica sobre la variabilidad microbiana vaginal, contribuyen al estudio de estos factores sobre otras poblaciones. Se trata de Tellapragada C, et al.<sup>40</sup>, Blostein F, et al.<sup>38</sup>, You YA, et al.<sup>41</sup>, Payne MS, et al.<sup>34</sup> y Kumar S, et al.<sup>42</sup>, quienes concluyen que las mujeres hispanas presentan una microbiota más similar a la de las mujeres afroamericanas, caracterizada por una mayor diversidad de comunidades polimicrobianas dominadas por especies bacterianas anaerobias (CST-IV), con respecto a las mujeres asiáticas o caucásicas. En consonancia, las mujeres australianas también se identifican con una firma microbiana vaginal a la de mujeres asiáticas y caucásicas, ya que en ellas también predomina el papel protector de la especie *Lactobacillus* sobre el parto prematuro, en especial *Lactobacillus crispatus* (CST-I), *Lactobacillus gasseri* (CST-II) y *Lactobacillus jensei* (CST-V), cuya sustitución por *Lactobacillus iners* (CST-III), *Gradnerella vaginalis*, uno de los principales microorganismos relacionados con la vaginosis bacteriana, o mollicutes (géneros *Ureaplasma* y *Mycoplasma*) se relacionan con un parto antes de término.

### **6.3. Efecto de los cambios en la riqueza y diversidad de la microbiota vaginal sobre el parto prematuro**

En vista de la influencia significativa que tiene un estado de eubiosis vaginal frente a un estado de disbiosis vaginal sobre el parto prematuro, algunos autores han centrado sus investigaciones en explorar estas variaciones en el entorno microbiano, así como la relación que guardan con ciertos marcadores de infección e inflamación vaginales y el modo con el que repercuten sobre el inicio del parto de manera prematura.

En primer lugar, Arena B y Daccò MD<sup>43</sup> confirman la idea de que la disbiosis vaginal, caracterizada por una reducción o ausencia de *Lactobacillus* en la composición microbiana vaginal, junto con la presencia de especies microbianas patógenas, está directamente relacionada con un parto prematuro. Además, indican que a medida que el estado de disbiosis es más severo, aumenta la gravedad y con ello la probabilidad de fracaso en la respuesta ante el tratamiento de tocólisis administrado en una situación de amenaza de parto prematuro. Estas declaraciones son apoyadas por Arena B y Daccò MD<sup>43</sup>, Bhakta V, et al.<sup>44</sup>, Hassan MF et al.<sup>45</sup> y Juliana NCA, et al.<sup>27</sup> quienes añaden que la principal representación de disbiosis vaginal está determinada por la vaginosis bacteriana, aunque también se reportan casos de vaginitis aeróbica, que es otra afección disbiótica vaginal caracterizada por una microbiota anormal compuesta mayoritariamente por microorganismos aeróbicos comensales de origen intestinal. Detallan que la vaginosis bacteriana suele ser un hallazgo frecuente en mujeres en edad reproductiva, siendo las gestantes multíparas el grupo con mayor prevalencia de padecerla, y su diagnóstico está relacionado con una reacción inflamatoria local intensa y una respuesta inmunitaria que constituyen el principal factor estimulante del inicio del parto prematuro. Por último, también concluyen que ambas situaciones, cuando se desarrollan de manera asintomática, constituyen un riesgo elevado de corioamnionitis ascendente y sepsis neonatal congénita, situaciones clínicas que elevan la tasa de mortalidad neonatal hasta el 90%.

A continuación, Dunn AB, et al.<sup>28</sup> informan que la infección del tracto vaginal, originada por la invasión de bacterias patógenas de la cavidad uterina, es una de las principales causas asociadas al parto prematuro. En este escenario, el parto antes de término se desencadena por una cascada de procesos inflamatorios provocados por la infección, la cual a su vez puede ser de origen externo, debido a pielonefritis, neumonía o enfermedades periodontales, entre otras,

o de origen interno, por la acción de bacterias de la cavidad vaginal, principalmente especies pertenecientes a CST-IV. En la misma línea, los autores Kumar M, et al.<sup>30</sup>, Ng S, et al.<sup>46</sup>, Zheng N, et al.<sup>47</sup> y Vu Nguyen QH et al.<sup>48</sup>, enfocan sus investigaciones en esta relación y obtienen como conclusión principal que las mujeres embarazadas portadoras de *Lactobacillus iners* (CST-III) tienen más probabilidades de portar otras especies polimicrobianas pertenecientes a CST-IV debido al papel simbiótico y/o parasitario que desarrollan sinérgicamente en el nicho vaginal. De hecho, este tipo de estado comunitario es un precursor de la susceptibilidad a las secuelas adversas del embarazo a pesar de formar parte de la especie *Lactobacillus*, característica por su papel protector. Estas especies microbianas son responsables de la liberación de citoquinas proinflamatorias y de la secreción de prostaglandinas, las cuales desencadenan el trabajo de parto prematuro dando lugar a un cuello uterino incompetente para continuar con la gestación. Por el contrario, la predominancia de *Lactobacillus crispatus* (CST-I) se asocia con una microbiota y embarazo saludables, así como con un parto a término con ausencia de infección o inflamación vaginales.

Otra idea que quieren destacar los autores Dunn, AB et al.<sup>28</sup> y Fettweis JM et al.<sup>39</sup>, es el papel del sistema del complemento como mediador clave en la respuesta inflamatoria en las mujeres embarazadas con una muestra vaginal positiva en bacterias anaerobias, lo cual se relaciona con la secreción de citoquinas proinflamatorias que estimulan la producción de otros mediadores inflamatorios adicionales. La activación temprana y prolongada de estos procesos inflamatorios estimulan las contracciones uterinas que dan lugar a un cuello uterino incompetente y el debilitamiento de la membrana amniótica, ambos factores de riesgo clave en el inicio del parto prematuro.

Finalmente, Gerson KD, et al.<sup>49</sup> y Juliana NCA, et al.<sup>27</sup> sugieren que estos factores estimulantes del parto prematuro se acentúan más en mujeres embarazadas de raza negra, debido a que su microbiota vaginal está compuesta mayoritariamente por especies bacterianas clasificadas como CST-IV y reportan mayor número de casos de infecciones recurrentes, entre las que destacan aquellas con mayor repercusión, como son la vaginitis bacteriana y las infecciones de transmisión sexual.

## 7. CONCLUSIÓN

Existe evidencia de que la composición de la microbiota vaginal se asocia con el resultado obstétrico, el cual está determinado tanto por los beneficios que se pueden obtener de una composición microbiana vaginal eubiótica como por los efectos adversos que pueden derivarse de una composición microbiana vaginal disbiótica, los cuales a su vez son determinantes sobre la salud reproductiva y el estado de embarazo.

En respuesta a la pregunta de investigación planteada y al objetivo general, se concluye que existe una correlación positiva entre la composición de la microbiota vaginal y el parto prematuro. Los autores coinciden en que la evidencia más sólida del papel del microbioma en el parto prematuro se relaciona con la microbiota vaginal. En este aspecto, las diferencias en la microbiota vaginal de mujeres embarazadas, como una mayor riqueza y diversidad en su composición, tienen un papel determinante en el proceso de parto de manera prematura.

El hallazgo más consistente es el beneficio de una microbiota vaginal caracterizada por un estado de eubiosis vaginal altamente dominado por la especie *Lactobacillus*, entre la que cabe destacar tres tipos de estados comunitarios por su papel protector, los cuales están dominados por los géneros *Lactobacillus crispatus*, *Lactobacillus gasseri* y *Lactobacillus jensei*. Estos géneros están asociados con una microbiota y embarazo saludables, así como con un parto a término con ausencia de infección o inflamación vaginales.

Por el contrario, un estado de disbiosis vaginal, caracterizado por un tipo de estado comunitario dominado por *Lactobacillus iners* y otras especies anaerobias facultativas estrictas, entre las que destacan los géneros *Gardnerella*, *Streptococcus*, *Prevotella*, *Mycoplasma* y *Ureaplasma*, está directamente relacionado con la vaginosis bacteriana y los mediadores de infección e inflamación en el ambiente uterino, considerados factores de riesgo definitivos para el inicio del parto prematuro.

En última instancia, los resultados evidencian que los tipos de estado comunitario dominados por *Lactobacillus* no son indicadores universales de un microbioma vaginal saludable en las mujeres embarazadas de todas las poblaciones. Esto se debe a que el origen racial y/o étnico es un determinante importante sobre las interacciones entre la microbiota y el huésped durante el estado de embarazo, y con mayor prevalencia sobre la estructura y composición subyacentes del microbioma vaginal. Por lo tanto, este vínculo se traduce en un parámetro muy importante para evaluar el riesgo de parto prematuro y los mecanismos que sustentan estas relaciones.

## **8. LIMITACIONES**

Durante la realización de la presente revisión, se han encontrado una serie de limitaciones, las cuales principalmente son inherentes a la metodología.

Entre ellas, se encuentra la no disponibilidad del descriptor “Vaginal Microbiota” en los tesauros DeCS y MeSH relativos a Ciencias de la Salud, lo que ha supuesto incluir el término en su lenguaje natural para llevar a cabo la estrategia de búsqueda.

Otra limitación existente, ha sido la restricción en las bases de datos debido a la no disponibilidad de obtener el texto completo de muchos de los artículos encontrados.

Por otro lado, en algunos casos, la población de estudio de las investigaciones sobrepasaba el umbral de semanas de gestación que delimita el parto prematuro.

Por último, cabe destacar que en muchos de los estudios encontrados, la población de estudio eran mujeres embarazadas con factores de riesgo previos a la gestación que, per se, podían determinar la duración de la misma y por tanto, podían sesgar el propósito del estudio que solamente considera como factor determinante a la microbiota vaginal.

## **9. FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN**

Los estudios incluidos en la presente revisión proporcionan un marco inicial con el que interrogar el impacto de la microbiota en el embarazo.

Futuras investigaciones deberían ir encaminadas a la determinación de datos clínicos y posibles factores genéticos, así como el análisis de biomarcadores específicos (bacterianos, metabólicos e inmunológicos) localizados en el microbioma vaginal, que facilitase la detección temprana del riesgo de parto prematuro y el tratamiento de los embarazos de alto riesgo por esta causa.

Es de vital importancia la promoción de estas investigaciones, ya que su desarrollo podría disminuir las cifras de mortalidad y morbilidad neonatales hasta alcanzar el objetivo descrito por la OMS, lo cual supondría una importante mejora de salud pública a nivel mundial dada su importancia actual. Además, se debería fomentar su implementación a nivel nacional, ya que la totalidad de los estudios incluidos proceden de lugares geográficos ajenos a nuestro territorio.

## 10. BIBLIOGRAFÍA

1. Organización Mundial de la Salud. Parto prematuro [Internet]. 2018 Feb 19 [cited 2022 Feb 27];47(2):129–33. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>
2. Organización Mundial de la Salud. International Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD) [Internet]. 2021 Nov 9 [cited 2022 Feb 27]. Available from: <https://www.who.int/standards/classifications/classification-of-diseases>
3. Liu L, Oza S, Hogan D, Chu Y, Perin J, Zhu J, et al. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000–15: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. *Lancet* [Internet]. 2016 Dec 17 [cited 2022 Feb 27];388(10063):3027–35. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31593-8
4. Haque MM, Merchant M, Kumar PN, Dutta A, Mande SS. First-trimester vaginal microbiome diversity: A potential indicator of preterm delivery risk. *Sci Rep* [Internet]. 2017 Dec 1 [cited 2022 Feb 18];7(1). DOI: 10.1038/S41598-017-16352-Y
5. Organización Mundial de la Salud. Nacimientos prematuros OMS. OMS [Internet]. 2018 Feb 19 [cited 2022 Mar 2]. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>
6. Organización Mundial de la Salud. Nacidos demasiado pronto. Informe de Acción Global sobre Nacimientos Prematuros. 2012 May 12 [cited 2022 Mar 3];1–8. Available from: [https://www.who.int/pmnch/media/news/2012/preterm\\_birth\\_report/es/](https://www.who.int/pmnch/media/news/2012/preterm_birth_report/es/)
7. Naciones Unidas. Departamento de Asuntos Económicos y Sociales. LOS 17 OBJETIVOS | Desarrollo sostenible [Internet]. 2019 Jun 10 [cited 2022 Mar 3]. Available from: <https://sdgs.un.org/es/goals>
8. Fisher S, Dey S, Romero R. Preterm labor: One syndrome, many causes. *Science*. NIH Public Access [Internet]. 2014 Aug 14 [cited 2022 Mar 3];345(6198):760-5. DOI: 10.1126/science.1251816
9. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard M, Chou D, Moller A, Narwal R, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: A systematic analysis and implications. *Lancet* [Internet]. 2012 Jun 9 [cited 2022 Mar 2];379(9832):2162–72. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60820-4

10. Chen X, Zhang X, Li W, Li W, Wang Y, Zhang S, et al. Iatrogenic vs. Spontaneous Preterm Birth: A Retrospective Study of Neonatal Outcome Among Very Preterm Infants. *Front Neurol* [Internet]. 2021 Mar 23 [cited 2022 Mar 3];12:649749. DOI: 10.3389/fneur.2021.649749
11. Brummaier T, Ahamed Kabeer B, Lindow S, Konje J, Pukrittayaamee S, Utzinger J, et al. A prospective cohort for the investigation of alteration in temporal transcriptional and microbiome trajectories preceding preterm birth: A study protocol. *BMJ Open* [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2022 Mar 3];9(1). DOI: 10.1136/bmjopen-2018-023417
12. Proctor L, Creasy H, Fettweis J, Lloyd-Price J, Mahurkar A, Zhou W, et al. The Integrative Human Microbiome Project. Research Network Consortium. *Nature* [Internet]. 2019 May 29 [cited 2022 Mar 1];569(7758):641–8. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1238-8>
13. Ogunrinola GA, Oyewale J, Oshamika O, Olasehinde G. The Human Microbiome and Its Impacts on Health. *Int J Microbiol* [Internet]. 2020 Jun 20 [cited 2022 Mar 3];(2020): 7. DOI: 10.1155/2020/8045646.
14. Mounne O, Hampe M, Montoya-Williams D, Carson T, Neu J, Francois M, et al. Implications of the vaginal microbiome and potential restorative strategies on maternal health: A narrative review. *Journal of Perinatal Medicine*. De Gruyter Open Ltd [Internet]. 2021 Jan 4 [cited 2022 Feb 1];49(4):402-411. DOI: 10.1515/jppm-2020-0367
15. Peelen MJ, Luef B, Lamont R, de Milliano I, Jensen J, Limpens J, et al. The influence of the vaginal microbiota on preterm birth: A systematic review and recommendations for a minimum dataset for future research. *Placenta*. W.B. Saunders Ltd [Internet] 2019 Apr 8 [cited 2022 Feb 1];79:30-39 . DOI: 10.1016/j.placenta.2019.03.011
16. Di Paola M, Seravalli V, Paccosi S, Linari C, Parenti A, De Filippo C, et al. Identification of vaginal microbial communities associated with extreme cervical shortening in pregnant women. *J Clin Med* [Internet]. 2020 Nov 10 [cited 2022 Feb 1];9(11):1–15. DOI: 10.3390/jcm9113621.
17. Odogwu N, Chen M, Onebunne C, Jeraldo P, Yang L, Johnson S, et al. Predominance of *Atopobium vaginae* at Midtrimester: a Potential Indicator of Preterm Birth Risk in a Nigerian Cohort. *mSphere* [Internet]. 2021 Jan 27 [cited 2022 Feb 1];6(1):1261-20. DOI: 0.1128/mSphere.01261-20.

18. Freitas AC, Bocking A, Hill JE, Money DM. Increased richness and diversity of the vaginal microbiota and spontaneous preterm birth. *Microbiome* [Internet]. 2018 Jun 28 [cited 2022 Jan 20];6, 117(1). DOI: 10.1186/s40168-018-0502-8
19. Aldunate M, Srbinovski D, Hearps A, Latham C, Ramsland P, Gugasyan R, et al. Antimicrobial and immune modulatory effects of lactic acid and short chain fatty acids produced by vaginal microbiota associated with eubiosis and bacterial vaginosis. *Frontiers in Physiology*. Frontiers Media SA [Internet]. 2015 Jun 2 [cited 2022 Mar 5];6:164. DOI: 10.3389/fphys.2015.00164.
20. Florova V, Romero R, Tarca A, Galaz J, Motomura K, Ahmad M, et al. Vaginal host immune-microbiome interactions in a cohort of primarily African-American women who ultimately underwent spontaneous preterm birth or delivered at term. *Cytokine* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2022 Feb 18];137:155316. DOI: 10.1016/j.cyto.2020.155316
21. Dunlop A, Satten G, Hu Y, Knight A, Hill C, Wright M, et al. Vaginal Microbiome Composition in Early Pregnancy and Risk of Spontaneous Preterm and Early Term Birth Among African American Women. *Front Cell Infect Microbiol* [Internet]. 2021 Apr 29 [cited 2022 Feb 3];11:641005. DOI: 10.3389/fcimb.2021.641005
22. Callahn B, DiGiulio D, Goltsman Aliaga D, Sun C, Costello E, Jeganathan P, et al. Replication and refinement of a vaginal microbial signature of preterm birth in two racially distinct cohorts of US women. *Proc Natl Acad Sci USA* [Internet]. 2017 Sep 12 [cited 2022 Feb 1];114(37):9966–71. DOI: 10.1073/pnas.1705899114
23. Stout M, Zhou Y, Wylie K, Tarr P, Macones G, Tuuli M. Early pregnancy vaginal microbiome trends and preterm birth. 2017 Sep 1 [cited 2022 Jan 30];217(3):356.e1-356.e18. DOI: 10.1016/j.ajog.2017.05.030.
24. DiGiulio D, Callahn B, McMurdie P, Costello E, Lyell D, Robaczewska A, et al. Temporal and spatial variation of the human microbiota during pregnancy. *Proc Natl Acad Sci USA* [Internet]. 2015 Sep 1 [cited 2022 Mar 6];112(35):11060–5. DOI: 10.1073/pnas.1502875112.
25. Petrova MI, Lievens E, Malik S, Imholz N, Lebeer S. *Lactobacillus* species as biomarkers and agents that can promote various aspects of vaginal health. *Front Physiol* [Internet]. 2015 Mar 25 [cited 2022 Mar 6];6:81. DOI: 10.3389/fphys.2015.00081.

26. Aljaghvani A, Aslam S, Bhakta V. Bacterial vaginosis in pregnancy: Prevalence and outcomes in a tertiary care hospital. *Afr J Reprod Health* [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2022 Feb 9];25(1):49–55. DOI: 10.29063/ajrh2021/v25i1.6.
27. Juliana NCA, Suiters MJM, Al-Nasiry S, Morr  SA, Peters RPH, Ambrosino E. The Association Between Vaginal Microbiota Dysbiosis, Bacterial Vaginosis, and Aerobic Vaginitis, and Adverse Pregnancy Outcomes of Women Living in Sub-Saharan Africa: A Systematic Review. *Front Public Heal* [Internet]. 2020 Dec 10 [cited 2022 Feb 1];8:567885. DOI: 10.3389/fpubh.2020.567885.
28. Dunn A, Dunlop A, Hogue C, Miller A, Corwin E. The Microbiome and Complement Activation: A Mechanistic Model for Preterm Birth. *Biol Res Nurs* [Internet]. 2017 May 1 [cited 2022 Feb 3];19(3):295–307. DOI: 10.1177/1099800416687648.
29. Elovitz MA, Gajer P, Riis V, Brown AG, Humphrys MS, Holm JB, et al. Cervicovaginal microbiota and local immune response modulate the risk of spontaneous preterm delivery. *Nat Commun* [Internet]. 2019 Mar 21 [cited 2022 Feb 18];10(1): 1305. DOI: 10.1038/s41467-019-09285-9.
30. Kumar M, Murugesan S, Singh P, Saadaoui M, Elhag DA, Terranegra A, et al. Vaginal Microbiota and Cytokine Levels Predict Preterm Delivery in Asian Women. *Front Cell Infect Microbiol* [Internet]. 202 Mar 4 [cited 2022 Feb 1];11:639665. DOI:10.3389/fcimb.2021.639665
31. Bayar E, Bennett PR, Chan D, Sykes L, MacIntyre DA. The pregnancy microbiome and preterm birth. *Semin Immunopathol* [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2022 Feb 1];42(4):487–499. DOI: 10.1007/s00281-020-00817-w.
32. Dunlop AL, Satten GA, Hu YJ, Knight AK, Hill CC, Wright ML, et al. Vaginal Microbiome Composition in Early Pregnancy and Risk of Spontaneous Preterm and Early Term Birth Among African American Women. *Front Cell Infect Microbiol* [Internet]. 2021 Apr 29 [cited 2022 Feb 3];11:641005. DOI: 10.3389/fcimb.2021.641005.
33. Stout MJ, Zhou Y, Wylie KM, Tarr PI, Macones GA, Tuuli MG. Early pregnancy vaginal microbiome trends and preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2017 Sep 1 [cited 2022 Jan 30];217(3):356.e1-356.e18. DOI: 10.1016/j.ajog.2017.05.030.
34. Payne MS, Newnham JP, Doherty DA, Furfaro LL, Pental NL, Loh DE, et al. A specific

- bacterial DNA signature in the vagina of Australian women in midpregnancy predicts high risk of spontaneous preterm birth (the Predict1000 study). *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2022 Feb 1];224(2):206.e1-206.e23. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.08.034.
35. Shi Y, Tanimura K, Sasagawa Y, Yamada H. Vaginal microbiota associated with preterm delivery. *J Infect Chemother* [Internet]. 2020 Nov 11 [cited 2022 Feb 1];26(11):1134–8. DOI: 10.1016/j.jiac.2020.06.003.
  36. Odogwu NM, Chen J, Onebunne CA, Jeraldo P, Yang L, Johnson S, et al. Predominance of *Atopobium vaginae* at Midtrimester: a Potential Indicator of Preterm Birth Risk in a Nigerian Cohort. *mSphere* [Internet]. 2021 Jan 27 [cited 2022 Feb 1];6(1). DOI: 10.1128/mSphere.01261-20.
  37. Santos de Freitas AS, Dobbler PCT, Mai V, Procianoy RS, Silveira RC, Corso AL, et al. Defining microbial biomarkers for risk of preterm labor. *Braz J Microbiol* [Internet]. 2020 Mar 22 [cited 2022 Feb 1];51(1):151–9. DOI: 10.1007/s42770-019-00118-x.
  38. Blostein F, Gelaye B, Sanchez SE, Williams MA, Foxman B. Vaginal microbiome diversity and preterm birth: results of a nested case–control study in Peru. *Ann Epidemiol* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2022 Feb 3];41:28–34. DOI: 10.1016/j.annepidem.2019.11.004.
  39. Fettweis JM, Serrano MG, Brooks JP, Edwards DJ, Girerd PH, Parikh HI, et al. The vaginal microbiome and preterm birth. *Nat Med* [Internet]. 2019 May 1 [cited 2022 Feb 1];25(6):1012–21. DOI: 10.1038/s41591-019-0450-2.
  40. Tellapragada C, Eshwara VK, Bhat P, Kamath A, Aletty S, Mukhopadhyay C. Screening of vulvovaginal infections during pregnancy in resource constrained settings: Implications on preterm delivery. *J Infect Public Health* [Internet]. 2017 Jul 1 [cited 2022 Feb 3];10(4):431–7. DOI: 10.1016/j.jiph.2016.06.003.
  41. You Y-A, Kwon EJ, Choi S-J, Hwang H-S, Choi S-K, Lee SM, et al. Vaginal microbiome profiles of pregnant women in Korea using a 16S metagenomics approach. *Am J Reprod Immunol* [Internet]. 2019 Jul 27 [cited 2022 Feb 1];82(1):e13124–e13124. DOI: 10.1111/aji.13124.
  42. Kumar S, Kumari N, Talukdar D, Kothidar A, Sarkar M, Mehta O, et al. The Vaginal Microbial Signatures of Preterm Birth Delivery in Indian Women. *Front Cell Infect*

- Microbiol [Internet]. 2021 May 13 [cited 2022 Feb 1];11:622474. DOI: 10.3389/fcimb.2021.622474
43. Arena B, Daccò MD. Evaluation of vaginal microbiota in women admitted to the hospital for premature labour. *Acta Biomed* [Internet]. 2021 Nov 3 [cited 2022 Feb 1];92(5): e2021292. DOI: 10.23750/abm.v92i5.9925.
  44. Bhakta V, Aslam S, Aljaghawani A. Bacterial vaginosis in pregnancy: prevalence and outcomes in a tertiary care hospital. *Afr J Reprod Health* [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2022 Feb 9];25(1):49–55. DOI: 10.29063/ajrh2021/v25i1.6.
  45. Hassan MF, Rund NMA, El-Tohamy O, Moussa M, Ali YZ, Moussa N, et al. Does aerobic vaginitis have adverse pregnancy outcomes? Prospective observational study. *Infect Dis Obstet Gynecol* [Internet]. 2020 Jan 18 [cited 2022 Feb 1];2020:5842150. DOI: 10.1155/2020/5842150.
  46. Ng S, Chen M, Kundu S, Wang X, Zhou Z, Zheng Z, et al. Large-scale characterisation of the pregnancy vaginal microbiome and sialidase activity in a low-risk Chinese population. *NPJ Biofilms Microbiomes* [Internet]. 2021 Dec 20 [cited 2022 Jan 30];7(1):89. DOI: 10.1038/s41522-021-00261-0.
  47. Zheng N, Guo R, Yao Y, Jin M, Cheng Y, Ling Z. *Lactobacillus iners* Is Associated with Vaginal Dysbiosis in Healthy Pregnant Women: A Preliminary Study. *Biomed Res Int* [Internet]. 201 Oct 23 [cited 2022 Feb 1];9;2019:6079734. DOI:10.1155/2019/6079734.
  48. Nguyen Q, Tam Le H, Ton Nu V, Nguyen N, Tam Le M. Lower genital tract infections in preterm premature rupture of membranes and preterm labor: A case-control study from Vietnam. *J Infect Dev Ctries* [Internet]. 2021 Jun 30 [cited 2022 Feb 9];15(6):805–11. DOI: 10.3855/jidc.13244.
  49. Gerson KD, Liao J, McCarthy C, Burris HH, Korem T, Levy M, et al. A non-optimal cervicovaginal microbiota in pregnancy is associated with a distinct metabolomic signature among non-Hispanic Black individuals. *Sci Rep* [Internet]. 2021 Nov 23 [cited 2022 Feb 18];11(1):22794. DOI: 10.1038/s41598-021-02304-0.

## 11. ANEXOS

### Anexo 1. Plantillas CASPe para la evaluación de la calidad metodológica.

#### Estudio de Casos y controles

#### A/ ¿Son los resultados del estudio válidos?

##### Preguntas de eliminación

|   |   |
|---|---|
| <p><b>1 ¿El estudio se centra en un tema claramente definido?</b></p> <p><i>PISTA: Una pregunta se puede definir en términos de</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- La población estudiada.</li> <li>- Los factores de riesgo estudiados.</li> <li>- Si el estudio intentó detectar un efecto beneficioso o perjudicial.</li> </ul>  | <p><input type="checkbox"/> SÍ      <input type="checkbox"/> NO SÉ      <input type="checkbox"/> NO</p> |
| <p><b>2 ¿Los autores han utilizado un método apropiado para responder a la pregunta?</b></p> <p><i>PISTA: Considerar</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ¿Es el estudio de Casos y Controles una forma adecuada para contestar la pregunta en estas circunstancias? (¿Es el resultado a estudio raro o perjudicial?).</li> <li>- ¿El estudio está dirigido a contestar la pregunta?</li> </ul> | <p><input type="checkbox"/> SÍ      <input type="checkbox"/> NO SÉ      <input type="checkbox"/> NO</p> |

**¿Merece la pena continuar?**

**Preguntas de detalle**

|   |   |
|---|---|
| <p><b>3 ¿Los casos se reclutaron/incluyeron de una forma aceptable?</b></p> <p><i>PISTA: Se trata de buscar sesgo de selección que pueda comprometer la validez de los hallazgos</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ¿Los casos se han definido de forma precisa?</li> <li>- ¿Los casos son representativos de una población definida (geográfica y/o temporalmente)?</li> <li>- ¿Se estableció un sistema fiable para la selección de todos los casos?</li> <li>- ¿Son incidencia o prevalencia?</li> <li>- ¿Hay algo "especial" que afecta a los casos?</li> <li>- ¿El marco temporal del estudio es relevante en relación a la enfermedad/exposición?</li> <li>- ¿Se seleccionó un número suficiente de casos?</li> <li>- ¿Tiene potencia estadística?</li> </ul> | <p><input type="checkbox"/> SÍ      <input type="checkbox"/> NO SÉ      <input type="checkbox"/> NO</p> |
| <p><b>4 ¿Los controles se seleccionaron de una manera aceptable?</b></p> <p><i>PISTA: Se trata de buscar sesgo de selección que pueda comprometer la generalizabilidad de los hallazgos.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ¿Los controles son representativos de una población definida (geográfica y/o temporalmente)?</li> <li>- ¿Hay algo "especial" que afecta a los controles?</li> <li>- ¿Hay muchos no respondedores?<br/>¿Podrían ser los no respondedores de alguna manera diferentes al resto?</li> <li>- ¿Han sido seleccionados de forma aleatorizada, basados en una población?</li> <li>- ¿Se seleccionó un número suficiente de controles?</li> </ul>   | <p><input type="checkbox"/> SÍ      <input type="checkbox"/> NO SÉ      <input type="checkbox"/> NO</p> |

|  |  |
|--|--|
| <p><b>5 ¿La exposición se midió de forma precisa con el fin de minimizar posibles sesgos?</b></p> <p><i>PISTA: Estamos buscando sesgos de medida, retirada o de clasificación:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ¿Se definió la exposición claramente y se midió ésta de forma precisa?</li> <li>- ¿Los autores utilizaron variables objetivas o subjetivas?</li> <li>- ¿Las variables reflejan de forma adecuada aquello que se suponen que tiene que medir? (han sido validadas).</li> <li>- ¿Los métodos de medida fueron similares tanto en los casos como en los controles?</li> <li>- ¿Cuando fue posible, se utilizó en el estudio cegamiento?</li> <li>- ¿La relación temporal es correcta (la exposición de interés precede al resultado/variable de medida)?</li> </ul> | <p><input type="checkbox"/> SÍ      <input type="checkbox"/> NO SÉ      <input type="checkbox"/> NO</p>                            |
| <p><b>6</b></p> <p><b>A. ¿Qué factores de confusión han tenido en cuenta los autores?</b></p> <p><i>Haz una lista de los factores que piensas que son importantes y que los autores han omitido (genéticos, ambientales, socioeconómicos).</i></p> <p><b>B. ¿Han tenido en cuenta los autores el potencial de los factores de confusión en el diseño y/o análisis?</b></p> <p><i>PISTA: Busca restricciones en el diseño y técnica, por ejemplo, análisis de modelización, estratificación, regresión o de sensibilidad para corregir, controlar o ajustar los factores de confusión.</i></p>  | <p><b>Lista:</b></p> <hr/> <p><input type="checkbox"/> SÍ      <input type="checkbox"/> NO SÉ      <input type="checkbox"/> NO</p> |

## B/ ¿Cuáles son los resultados?

### 7 ¿Cuáles son los resultados de este estudio?

PISTA:

- ¿Cuáles son los resultados netos?
- ¿El análisis es apropiado para su diseño?
- ¿Cuán fuerte es la relación de asociación entre la exposición y el resultado (mira los odds ratio (OR))?
- ¿Los resultados se han ajustado a los posibles factores de confusión y, aun así, podrían estos factores explicar la asociación?
- ¿Los ajustes han modificado de forma sustancial los OR?

### 8 ¿Cuál es la precisión de los resultados?

¿Cuál es la precisión de la estimación del riesgo?

PISTA:

- Tamaño del valor de P.
- Tamaño de los intervalos de confianza.
- ¿Los autores han considerado todas las variables importantes?
- ¿Cuál fue el efecto de los individuos que rechazaron el participar en la evaluación?

| <b>9 ¿Te crees los resultados?</b><br><br><i>PISTA:</i><br><br><ul style="list-style-type: none"><li>- ¡Un efecto grande es difícil de ignorar!</li><li>- ¿Puede deberse al azar, sesgo o confusión?</li><li>- ¿El diseño y los métodos de este estudio son lo suficientemente defectuosos para hacer que los resultados sean poco creíbles?</li><li>- Considera los criterios de Bradford Hills (por ejemplo, secuencia temporal, gradiente dosis-respuesta, fortaleza de asociación, verosimilitud biológica).</li></ul> | <input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO SÉ <input type="checkbox"/> NO |
|--|--|
|--|--|

**¿Merece la pena continuar?**

**C/ ¿Son los resultados aplicables a tu medio?**

|   |   |
|---|---|
| <p><b>10 ¿Se pueden aplicar los resultados a tu medio?</b></p> <p><i>PISTA: Considera si</i></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Los pacientes cubiertos por el estudio pueden ser suficientemente diferentes de los de tu área.</li><li>- Tu medio parece ser muy diferente al del estudio.</li><li>- ¿Puedes estimar los beneficios y perjuicios en tu medio?</li></ul> | <p><input type="checkbox"/> SÍ      <input type="checkbox"/> NO SÉ      <input type="checkbox"/> NO</p> |
| <p><b>11 ¿Los resultados de este estudio coinciden con otra evidencia disponible?</b></p> <p><i>PISTA:</i></p> <p><i>Considera toda la evidencia disponible: Ensayos Clínicos aleatorizados, Revisiones Sistemáticas, Estudios de Cohorte y Estudios de Casos y Controles, así como su consistencia.</i></p>  | <p><input type="checkbox"/> SÍ      <input type="checkbox"/> NO SÉ      <input type="checkbox"/> NO</p> |

## Estudio de Cohortes

### A/ ¿Son los resultados del estudio válidos?

#### Preguntas de eliminación

|   |   |
|---|---|
| <p><b>1 ¿El estudio se centra en un tema claramente definido?</b></p> <p><i>PISTA: Una pregunta se puede definir en términos de</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- La población estudiada.</li> <li>- Los factores de riesgo estudiados.</li> <li>- Los resultados "outcomes" considerados.</li> <li>- ¿El estudio intentó detectar un efecto beneficioso o perjudicial?</li> </ul>   | <p><input type="checkbox"/> SÍ      <input type="checkbox"/> NO SÉ      <input type="checkbox"/> NO</p> |
| <p><b>2 ¿La cohorte se reclutó de la manera más adecuada?</b></p> <p><i>PISTA: Se trata de buscar posibles sesgos de selección que puedan comprometer que los hallazgos se puedan generalizar.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ¿La cohorte es representativa de una población definida?</li> <li>- ¿Hay algo "especial" en la cohorte?</li> <li>- ¿Se incluyó a todos los que deberían haberse incluido en la cohorte?</li> <li>- ¿La exposición se midió de forma precisa con el fin de minimizar posibles sesgos?</li> </ul> | <p><input type="checkbox"/> SÍ      <input type="checkbox"/> NO SÉ      <input type="checkbox"/> NO</p> |

**¿Merece la pena continuar?**

### **Preguntas de detalle**

**3 ¿El resultado se midió de forma precisa con el fin de minimizar posibles sesgos?**

SÍ       NO SÉ       NO

*PISTA: Se trata de buscar sesgos de medida o de clasificación:*

- ¿Los autores utilizaron variables objetivas o subjetivas?
- ¿Las medidas reflejan de forma adecuada aquello que se supone que tiene que medir?
- ¿Se ha establecido un sistema fiable para detectar todos los casos (por ejemplo, para medir los casos de enfermedad)?
- ¿Se clasificaron a todos los sujetos en el grupo exposición utilizando el mismo tratamiento?
- ¿Los métodos de medida fueron similares en los diferentes grupos?
- ¿Eran los sujetos y/o el evaluador de los resultados ciegos a la exposición (si esto no fue así, importa)?

|   |   |
|---|---|
| <p><b>4 ¿Han tenido en cuenta los autores el potencial efecto de los factores de confusión en el diseño y/o análisis del estudio?</b></p> <p><i>PISTA: Haz una lista de los factores que consideras importantes</i></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- <i>Busca restricciones en el diseño y en las técnicas utilizadas como, por ejemplo, los análisis de modelización, estratificación, regresión o de sensibilidad utilizados para corregir, controlar o justificar los factores de confusión.</i></li></ul> <p><i>Lista:</i></p> | <p><input type="checkbox"/> SÍ      <input type="checkbox"/> NO SÉ      <input type="checkbox"/> NO</p> |
|---|---|

|   |   |
|---|---|
| <p><b>5 ¿El seguimiento de los sujetos fue lo suficientemente largo y completo?</b></p> <p><b>PISTA:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Los efectos buenos o malos deberían aparecer por ellos mismos.</li><li>- Los sujetos perdidos durante el seguimiento pueden haber tenido resultados distintos a los disponibles para la evaluación.</li><li>- En una cohorte abierta o dinámica, ¿hubo algo especial que influyó en el resultado o en la exposición de los sujetos que entraron en la cohorte?</li></ul> | <p><input type="checkbox"/> SÍ      <input type="checkbox"/> NO SÉ      <input type="checkbox"/> NO</p> |
| <p><b>B/ ¿Cuáles son los resultados?</b></p>  |   |
| <p><b>6 ¿Cuáles son los resultados de este estudio?</b></p> <p><b>PISTA:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- ¿Cuáles son los resultados netos?</li><li>- ¿Los autores han dado la tasa o la proporción entre los expuestos/no expuestos?</li><li>- ¿Cómo de fuerte es la relación de asociación entre la exposición y el resultado (RR)?</li></ul>  |   |
| <p><b>7 ¿Cuál es la precisión de los resultados?</b></p>  |   |

## C/ ¿Son los resultados aplicables a tu medio?

|   |   |
|---|---|
| <p><b>8 ¿Te parecen creíbles los resultados?</b></p> <p><i>PISTA: ¡Un efecto grande es difícil de ignorar!</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ¿Puede deberse al azar, sesgo o confusión?</li> <li>- ¿El diseño y los métodos de este estudio son lo suficientemente defectuosos para hacer que los resultados sean poco creíbles?</li> </ul> <p><i>Considera los criterios de Bradford Hill (por ejemplo, secuencia temporal, gradiente dosis-respuesta, fortaleza de asociación, verosimilitud biológica).</i></p> | <p style="text-align: center;"> <input type="checkbox"/> SÍ                      <input type="checkbox"/> NO SÉ                      <input type="checkbox"/> NO                 </p> |
| <p><b>9 ¿Los resultados de este estudio coinciden con otra evidencia disponible?</b></p>  | <p style="text-align: center;"> <input type="checkbox"/> SÍ                      <input type="checkbox"/> NO SÉ                      <input type="checkbox"/> NO                 </p> |
| <p><b>10 ¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio?</b></p> <p><i>PISTA: Considera si</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Los pacientes cubiertos por el estudio pueden ser suficientemente diferentes de los de tu área.</li> <li>- Tu medio parece ser muy diferente al del estudio.</li> <li>- ¿Puedes estimar los beneficios y perjuicios en tu medio?</li> </ul>  | <p style="text-align: center;"> <input type="checkbox"/> SÍ                      <input type="checkbox"/> NO SÉ                      <input type="checkbox"/> NO                 </p> |
| <p><b>11 ¿Va a cambiar esto tu decisión clínica?</b></p>  |   |

## Revisiones sistemáticas

### A/ ¿Los resultados de la revisión son válidos?

#### Preguntas "de eliminación"

|   |   |
|---|---|
| <p><b>1 ¿Se hizo la revisión sobre un tema claramente definido?</b></p> <p><i>PISTA: Un tema debe ser definido en términos de</i></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- La población de estudio.</li><li>- La intervención realizada.</li><li>- Los resultados ("outcomes") considerados.</li></ul> | <p><input type="checkbox"/> SÍ      <input type="checkbox"/> NO SÉ      <input type="checkbox"/> NO</p> |
| <p><b>2 ¿Buscaron los autores el tipo de artículos adecuado?</b></p> <p><i>PISTA: El mejor "tipo de estudio" es el que</i></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Se dirige a la pregunta objeto de la revisión.</li><li>- Tiene un diseño apropiado para la pregunta.</li></ul>                     | <p><input type="checkbox"/> SÍ      <input type="checkbox"/> NO SÉ      <input type="checkbox"/> NO</p> |

**¿Merece la pena continuar?**

**Preguntas detalladas**

|  |   |
|--|---|
| <p><b>3 ¿Crees que estaban incluidos los estudios importantes y pertinentes?</b></p> <p><i>PISTA: Busca</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Qué bases de datos bibliográficas se han usado.</li> <li>- Seguimiento de las referencias.</li> <li>- Contacto personal con expertos.</li> <li>- Búsqueda de estudios no publicados.</li> <li>- Búsqueda de estudios en idiomas distintos del inglés.</li> </ul>  | <p><input type="checkbox"/> SÍ      <input type="checkbox"/> NO SÉ      <input type="checkbox"/> NO</p> |
| <p><b>4 ¿Crees que los autores de la revisión han hecho suficiente esfuerzo para valorar la calidad de los estudios incluidos?</b></p> <p><i>PISTA: Los autores necesitan considerar el rigor de los estudios que han identificado. La falta de rigor puede afectar al resultado de los estudios ("No es oro todo lo que reluce" El Mercader de Venecia. Acto II)</i></p>  | <p><input type="checkbox"/> SÍ      <input type="checkbox"/> NO SÉ      <input type="checkbox"/> NO</p> |
| <p><b>5 Si los resultados de los diferentes estudios han sido mezclados para obtener un resultado "combinado", ¿era razonable hacer eso?</b></p> <p><i>PISTA: Considera si</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Los resultados de los estudios eran similares entre sí.</li> <li>- Los resultados de todos los estudios incluidos están claramente presentados.</li> <li>- Están discutidos los motivos de cualquier variación de los resultados.</li> </ul> | <p><input type="checkbox"/> SÍ      <input type="checkbox"/> NO SÉ      <input type="checkbox"/> NO</p> |

## B/ ¿Cuáles son los resultados?

### 6 ¿Cuál es el resultado global de la revisión?

*PISTA: Considera*

- Si tienes claro los resultados últimos de la revisión.
- ¿Cuáles son? (numéricamente, si es apropiado).
- ¿Cómo están expresados los resultados? (NNT, odds ratio, etc.).

### 7 ¿Cuál es la precisión del resultado/s?

*PISTA:*

*Busca los intervalos de confianza de los estimadores.*

## C/¿Son los resultados aplicables en tu medio?

|   |   |
|---|---|
| <p><b>8 ¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio?</b></p> <p><i>PISTA: Considera si</i></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Los pacientes cubiertos por la revisión pueden ser suficientemente diferentes de los de tu área.</li><li>- Tu medio parece ser muy diferente al del estudio.</li></ul> | <p><input type="checkbox"/> SÍ      <input type="checkbox"/> NO SÉ      <input type="checkbox"/> NO</p> |
| <p><b>9 ¿Se han considerado todos los resultados importantes para tomar la decisión?</b></p>  | <p><input type="checkbox"/> SÍ      <input type="checkbox"/> NO SÉ      <input type="checkbox"/> NO</p> |
| <p><b>10 ¿Los beneficios merecen la pena frente a los perjuicios y costes?</b></p> <p><i>Aunque no esté planteado explícitamente en la revisión, ¿qué opinas?</i></p>   | <p><input type="checkbox"/> SÍ      <input type="checkbox"/> NO</p>                                     |

## Ensayo clínico

### A/¿Son válidos los resultados del ensayo?

#### Preguntas "de eliminación"

|  |                                |                                   |                                |
|--|--------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------|
| <p><b>1 ¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida?</b></p> <p><i>Una pregunta debe definirse en términos de:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- La población de estudio.</li> <li>- La intervención realizada.</li> <li>- Los resultados considerados.</li> </ul>   | <input type="checkbox"/><br>SÍ | <input type="checkbox"/><br>NO SÉ | <input type="checkbox"/><br>NO |
| <p><b>2 ¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos?</b></p> <p><i>¿Se mantuvo oculta la secuencia de aleatorización?</i></p>   | <input type="checkbox"/><br>SÍ | <input type="checkbox"/><br>NO SÉ | <input type="checkbox"/><br>NO |
| <p><b>3 ¿Fueron adecuadamente considerados hasta el final del estudio todos los pacientes que entraron en él?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ¿El seguimiento fue completo?</li> <li>- ¿Se interrumpió precozmente el estudio?</li> <li>- ¿Se analizaron los pacientes en el grupo al que fueron aleatoriamente asignados?</li> </ul> | <input type="checkbox"/><br>SÍ | <input type="checkbox"/><br>NO SÉ | <input type="checkbox"/><br>NO |

**Preguntas de detalle**

|   |   |
|---|---|
| <p><b>4 ¿Se mantuvo el cegamiento a:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Los pacientes.</li> <li>- Los clínicos.</li> <li>- El personal del estudio.</li> </ul>    | <p><input type="checkbox"/> SÍ      <input type="checkbox"/> NO SÉ      <input type="checkbox"/> NO</p> |
| <p><b>5 ¿Fueron similares los grupos al comienzo del ensayo?</b></p> <p><i>En términos de otros factores que pudieran tener efecto sobre el resultado: edad, sexo, etc.</i></p> | <p><input type="checkbox"/> SÍ      <input type="checkbox"/> NO SÉ      <input type="checkbox"/> NO</p> |
| <p><b>6 ¿Al margen de la intervención en estudio los grupos fueron tratados de igual modo?</b></p>  | <p><input type="checkbox"/> SÍ      <input type="checkbox"/> NO SÉ      <input type="checkbox"/> NO</p> |

**B/ ¿Cuáles son los resultados?**

|   |  |
|---|--|
| <p><b>7 ¿Es muy grande el efecto del tratamiento?</b></p> <p><i>¿Qué desenlaces se midieron?</i><br/> <i>¿Los desenlaces medidos son los del protocolo?</i></p> |  |
| <p><b>8 ¿Cuál es la precisión de este efecto?</b></p> <p><i>¿Cuáles son sus intervalos de confianza?</i></p>  |  |

## C/¿Pueden ayudarnos estos resultados?

|   |   |
|---|---|
| <p><b>9 ¿Puede aplicarse estos resultados en tu medio o población local?</b></p> <p><i>¿Crees que los pacientes incluidos en el ensayo son suficientemente parecidos a tus pacientes?</i></p> | <p><input type="checkbox"/> SÍ      <input type="checkbox"/> NO SÉ      <input type="checkbox"/> NO</p> |
| <p><b>10 ¿Se tuvieron en cuenta todos los resultados de importancia clínica?</b></p> <p><i>En caso negativo, ¿en qué afecta eso a la decisión a tomar?</i></p>                                | <p><input type="checkbox"/> SÍ      <input type="checkbox"/> NO SÉ      <input type="checkbox"/> NO</p> |
| <p><b>11 ¿Los beneficios a obtener justifican los riesgos y los costes?</b></p> <p><i>Es improbable que pueda deducirse del ensayo pero, ¿qué piensas tú al respecto?</i></p>                 | <p><input type="checkbox"/> SÍ      <input type="checkbox"/> NO</p>                                     |

Fuente: Programa de Habilidades en Lectura Crítica Español.

**Anexo 2.** Características de los artículos excluidos de la revisión tras lectura completa.

| TÍTULO  | AÑO  | TIPO DE ESTUDIO                  | BASE DE DATOS | PAÍS    | OBJETIVO  | CONCLUSIÓN   |
|---|------|----------------------------------|---------------|---------|---|--|
| <i>Lactobacillus crispatus</i> thrives in pregnancy hormonal milieu in a Nigerian patient cohort    | 2021 | Estudio de cohortes longitudinal | PubMed        | Nigeria | Caracterizar el microbioma vaginal durante el embarazo y el puerperio en mujeres nigerianas e identificar la contribución del estradiol y la progesterona en la formación del microbioma vaginal. | Se identificó un vínculo específico entre la concentración de hormonas esteroides del embarazo y la abundancia de <i>Lactobacillus crispatus</i> en el microbioma vaginal y su descenso durante el posparto se asoció con una caída de los niveles hormonales. |
| Vaginal microbiome as a tool for prediction of chorioamnionitis in preterm labor: a pilot study     | 2021 | Estudio de casos y controles     | PubMed        | Japón   | Determinar si el análisis de la microbiota vaginal puede evaluar el riesgo de corioamnionitis en casos de trabajo de parto prematuro.   | El análisis de la microbiota vaginal podría predecir el riesgo de inflamación intraamniótica con mal pronóstico, pero los estudios futuros deben establecer intervenciones apropiadas para pacientes de alto riesgo.   |
| Characterization of vaginal microbiota in women with preterm labor with intra-amniotic inflammation | 2019 | Estudio de cohortes prospectivo  | PubMed        | España  | Investigar la relación entre la microbiota vaginal y la exposición a la inflamación intraamniótica.   | La composición reducida de <i>Lactobacillus</i> en la microbiota vaginal estuvo directamente relacionada con la inflamación intraamniótica y su agotamiento estuvo asociado con corioamnionitis clínica subsiguiente.  |
| Characterization of vaginal microbiota in women with preterm labor with intra-amniotic inflammation | 2019 | Estudio de cohortes prospectivo  | PubMed        | España  | Investigar la relación entre la microbiota vaginal y la exposición a la inflamación intraamniótica.   | La composición reducida de <i>Lactobacillus</i> en la microbiota vaginal estuvo directamente relacionada con la inflamación intraamniótica y su agotamiento estuvo asociado con corioamnionitis clínica subsiguiente.  |

Fuente: elaboración propia.

**Continuación Anexo 2.** Características de los artículos excluidos de la revisión tras lectura completa.

| TÍTULO   | AÑO  | TIPO DE ESTUDIO                 | BASE DE DATOS | PAÍS        | OBJETIVO   | CONCLUSIÓN   |
|--|------|---------------------------------|---------------|-------------|--|--|
| The interaction between vaginal microbiota, cervical length, and vaginal progesterone treatment for preterm birth risk | 2017 | Estudio de cohortes prospectivo | PubMed        | Reino Unido | <p>Evaluar la relación entre la microbiota vaginal, la longitud del cuello uterino y el resultado del parto prematuro en mujeres embarazadas con riesgo de parto prematuro superior al normal.</p> <p>Evaluar el impacto de la progesterona vaginal en la microbiota vaginal con cuello uterino corto.</p> | <p>Se observó que la dominancia de <i>Lactobacillus crispatus</i> predijo el parto a término, mientras que la abundancia de <i>Lactobacillus Iners</i> se asoció con un mayor riesgo de parto prematuro.</p> <p>La progesterona no alteró la estructura de la comunidad bacteriana vaginal ni redujo el parto prematuro.</p> |
| Direct on-swab metabolic profiling of vaginal microbiome host interactions during pregnancy and preterm birth          | 2021 | Estudio de cohortes prospectivo | PubMed        | Reino Unido | <p>Caracterizar el metaboloma cervicovaginal de una cohorte de mujeres embarazadas con el perfil DESI-MS y examinar si este perfil pudiera usarse para controlar los cambios en la composición de la microbiota vaginal que se asocian con el parto prematuro.</p>   | <p>Se demostró que DESI-MS directo en hisopo permite una evaluación rápida y sólida de la microbiota vaginal: las interacciones inmunes del huésped reflejadas en el metaboloma de la mucosa cervicovaginal.</p>   |

Fuente: elaboración propia.

**Continuación Anexo 2.** *Características de los artículos excluidos de la revisión tras lectura completa.*

| TÍTULO   | AÑO  | TIPO DE ESTUDIO              | BASE DE DATOS | PAÍS           | OBJETIVO  | CONCLUSIÓN   |
|--|------|------------------------------|---------------|----------------|---|--|
| The Microbiome and Preterm Birth: A Change in Paradigm with Profound Implications for Pathophysiologic Concepts and Novel Therapeutic Strategies | 2018 | Artículo de revisión         | PubMed        | Alemania       | Analizar los últimos conocimientos sobre la estructura y función del microbioma y cómo los cambios patológicos contribuyen al trabajo de parto prematuro y las secuelas agudas y a largo plazo de los bebés prematuros. | Los datos disponibles evidenciaron que el microbioma prenatal y posnatal del tracto urogenital, el intestino y la cavidad oral contribuyen al parto prematuro y a las secuelas agudas en el recién nacido prematuro.                   |
| Maternal Microbiome and Infections in Pregnancy  | 2020 | Revisión sistemática         | ProQuest      | Estados Unidos | Arrojar luz sobre cómo la desregularización del microbioma materno puede ser la base de complicaciones e infecciones metabólicas obstétricas.   | Los cambios en la diversidad y composición de los microbiomas orales, intestinales y vaginales durante el embarazo pueden tener un efecto sobre el metabolismo materno y las respuestas inmunitarias.                                  |
| Aerobic vaginitis in late pregnancy and outcomes of pregnancy  | 2019 | Estudio de casos y controles | ProQuest      | China          | Investigar los factores de riesgo y los resultados del embarazo para la vaginitis aeróbica al final del embarazo.   | La vaginitis bacteriana durante el embarazo se asoció significativamente con alta incidencia de RPM.   |
| Uterine microbiome: low biomass and high expectations  | 2018 | Revisión sistemática         | ProQuest      | España         | Analizar los estudios disponibles sobre la salud microbiana del endometrio y su impacto en la salud reproductiva.   | Todavía no se ha alcanzado un perfil microbiano consensuado del útero, pero los datos existentes sugieren la presencia de una comunidad microbiana comensal que se asocia con complicaciones obstétricas y enfermedades ginecológicas. |

*Fuente: elaboración propia.*

**Continuación Anexo 2.** *Características de los artículos excluidos de la revisión tras lectura completa.*

| TÍTULO  | AÑO  | TIPO DE ESTUDIO                 | BASE DE DATOS | PAÍS      | OBJETIVO   | CONCLUSIÓN  |
|---|------|---------------------------------|---------------|-----------|--|---|
| Composition of the vaginal microbiota during pregnancy in women living in sub-Saharan Africa: a PRISMA-compliant review               | 2021 | Revisión sistemática            | ProQuest      | Sudáfrica | Recopilar los datos disponibles la composición de la microbiota vaginal en mujeres embarazadas que viven en el África subsahariana.  | La alta prevalencia de <i>Lactobacillus Iners</i> y comunidades anaerobias más diversas entre mujeres subsaharianas embarazadas podría indicar una microbiota vaginal saludable, en lugar de considerarse transicional o anormal como ocurre en las mujeres caucásicas. |
| Screening for Vaginal and Endocervical Infections in the First Trimester of Pregnancy? A Study That Ignites an Old Debate             | 2021 | Estudio de cohortes prospectivo | ProQuest      | España    | Evaluar la prevalencia de infecciones vaginales en una población de gestantes y si su detección y tratamiento son tan efectivos para reducir las complicaciones perinatales como el parto prematuro. | El tratamiento temprano de la flora vaginal anormal podría mejorar los resultados perinatales. Por ello, se debe considerar los beneficios de implementar una política de detección en el primer trimestre.   |
| Impact of preconception vaginal microbiota on women's risk of spontaneous preterm birth: protocol for a prospective case-cohort study | 2020 | Estudio de cohortes prospectivo | ProQuest      | Kenia     | Determinar si la composición de la microbiota vaginal detectada durante el periodo previo a la concepción puede estar relacionada con el parto prematuro.  | Según los resultados, se debería guiar el desarrollo y las intervenciones para reducir el riesgo de parto prematuro al identificar y erradicar las bacterias vaginales de alto riesgo antes de la concepción.   |

*Fuente: elaboración propia.*

**Continuación Anexo 2.** Características de los artículos excluidos de la revisión tras lectura completa.

| TÍTULO  | AÑO  | TIPO DE ESTUDIO                 | BASE DE DATOS | PAÍS    | OBJETIVO  | CONCLUSIÓN   |
|---|------|---------------------------------|---------------|---------|---|--|
| Shotgun sequencing of the vaginal microbiome reveals both a species and functional potential signature of preterm birth | 2020 | Estudio de cohortes prospectivo | ProQuest      | Irlanda | Utilizar la metagenómica de escopeta para identificar las diferencias en la composición de la microbiota vaginal entre mujeres embarazadas con riesgo predispuesto de parto prematuro y mujeres embarazadas sin riesgo. | Se observaron diferencias estructurales y funcionales en la composición de la microbiota vaginal de las gestantes: un tipo de estado comunitario se asoció con el parto prematuro mientras que <i>Lactobacillus crispatus</i> , en particular, se asoció con el parto a término. |
| Vaginal Biomarkers That Predict Cervical Length and Dominant Bacteria in the Vaginal Microbiomes of Pregnant Women      | 2019 | Estudio de cohortes prospectivo | Scopus        | Brasil  | Identificar medidas atención de bajo coste que podrían usarse para identificar a mujeres embarazadas con cuello uterino acortado o microbioma vaginal alterado.   | Medir los niveles del biomarcador TIMP-1 y ácido D-láctico en las secreciones vaginales podría ser una forma sencilla de evaluar el riesgo de parto prematuro, pero no se logra relacionar la composición del microbioma con el resultado del embarazo.                          |
| Vaginal Microbiota Profiles of Native Korean Women and Associations with High-Risk Pregnancy                            | 2019 | Estudio de cohortes prospectivo | Scopus        | Corea   | Identificar el perfil de la microbiota vaginal de mujeres con embarazo de alto riesgo y mujeres embarazadas sin riesgo y establecer su relación con los resultados en el embarazo.                                      | Las mujeres con embarazos sin riesgo exhibieron una menor diversidad bacteriana y mayor abundancia de <i>Lactobacillus</i> que las mujeres con embarazo de alto riesgo y parto prematuro.  |

Fuente: elaboración propia.

**Anexo 3.** *Características de los artículos excluidos tras evaluación de la calidad metodológica.*

| TÍTULO  | AÑO  | TIPO DE ESTUDIO      | BASE DE DATOS | PAÍS           | OBJETIVO  | MOTIVO DE EXCLUSIÓN   |
|---|------|----------------------|---------------|----------------|---|---|
| Diversity of Vaginal Microbiome in Pregnancy: Deciphering the Obscurity                           | 2020 | Revisión sistemática | PubMed        | India          | No se describe  | No se especifica el propósito de la revisión ni los objetivos, así como tampoco se identifican las fuentes y bases de datos consultadas, la estrategia de búsqueda y los criterios de selección de artículos. |
| Recent Insights on the Maternal Microbiota: Impact on Pregnancy Outcomes                          | 2020 | Revisión sistemática | Scopus        | Italia         | Describir la importancia de la microbiota materna en el embarazo y examinar si los cambios en su composición en intestino, vagina y endometrio están asociados con complicaciones en el embarazo. | No se especifica el propósito de la revisión, así como tampoco se identifican las fuentes y bases de datos consultadas, la estrategia de búsqueda ni los criterios de selección de artículos.                 |
| Vaginal microbiota in pregnancy: Role in induction of labor and seeding the neonate's microbiota? | 2019 | Revisión sistemática | ProQuest      | Finlandia      | No se describe  | No se especifica el propósito de la revisión ni los objetivos, así como tampoco se identifican las fuentes y bases de datos consultadas, la estrategia de búsqueda y los criterios de selección de artículos. |
| The microbiome in prematurity: key messages from emerging science.                                | 2019 | Artículo de revisión | CINAHL        | Estados Unidos | Analizar el papel fundamental de la microbiota vaginal en el mantenimiento de un embarazo saludable y su impacto sobre el parto prematuro.  | No se especifica el propósito de la revisión, así como tampoco se identifican las fuentes y bases de datos consultadas, la estrategia de búsqueda ni los criterios de selección de artículos.                 |

*Fuente: elaboración propia.*