Artículo de revisión
Ginecol Obstet Mex 2024; 92 (6): 252-266.

https://doi.org/10.24245/gom.v92i6.9652

Microbiota y probióticos en pacientes con endometriosis

Microbiota and probiotic patients with endometriosis

Adriana Alejandra Márquez Ibarra,[1] Daniela Macías Rosales,[2] Nayeli Guadalupe Villegas Mendoza,[3] Edith Valbuena Gregorio[4]

Resumen

OBJETIVO: Describir la diversidad de la microbiota intestinal-vaginal en pacientes con endometriosis en comparación con quienes no tienen la enfermedad y evaluar si la suplementación con probióticos disminuye las escalas del dolor.

METODOLOGÍA: Estudio en dos secciones: la primera es una revisión narrativa enfocada en la composición de la microbiota intestinal-vaginal en pacientes con endometriosis y sin ésta. En la segunda se hace una revisión sistemática cualitativa de la evidencia científica respecto de la suplementación con probióticos a pacientes con endometriosis. Para la revisión narrativa se consideraron como criterios de análisis lo que se señala en la declaración STROBE para los estudios observacionales. Para las revisiones sistemáticas se recurrió a la declaración PRISMA con la finalidad de saber si se integraron o no los puntos de estas declaraciones, sin afán de menoscabar estudios para la revisión, pero sí para establecer cuán apegados están a las directrices internacionales.

RESULTADOS: Se encontraron diferencias en la diversidad de cepas en mujeres con endometriosis y sin ésta. Cualitativamente se observó mayor predominio de *Firmicutes, Pseudomonas* spp*, Clostridiales, Prevotella* spp*, Atopobium* spp y *Actinobacteria*. En relación con los probióticos, el que coincidió en ambos estudios con efecto positivo en la reducción de la percepción del dolor fue *Lactobacillus gasseri OLL2809*, una bacteria probiótica productora de ácido láctico que estimula la producción de interleucina-12 (IL-12).

CONCLUSIONES: La composición general del microbioma intestinal y vaginal difiere entre mujeres con endometriosis y las que no tienen la enfermedad. La indicación de probióticos, específicamente *Lactobacillus gasseri,* puede disminuir los síntomas, entre ellos el dolor característico de la endometriosis.

PALABRAS CLAVES: Microbiota vaginal; endometriosis; suplementos probióticos; dolor; microbiota; *Lactobacillus gasseri*; suplementos dietéticos; *Prevotella* spp.

Abstract

OBJECTIVE: To describe the diversity of the gut-vaginal microbiota in women with endometriosis compared with those without the disease and to assess whether probiotic supplementation reduces pain scales.

METHODOLOGY: Study in two parts: the first is a narrative review focusing on the composition of the gut-vaginal microbiota in women with and without endometriosis. The second is a qualitative systematic review of the scientific evidence regarding probiotic supplementation in patients with endometriosis. For the narrative review, the STROBE statement criteria for observational studies were considered. For the systematic reviews, the PRISMA statement was used to know whether the points of these statements were integrated or not, without the intention to undermine the studies for the review, but to determine how closely they adhered to international guidelines.

[1] Profesora de tiempo completo.
[2] Ginecoobstetra.
[3] Profesora adjunta.
[4] Técnica académica universitaria de la Licenciatura en Ciencias Nutricionales. Universidad de Sonora, campus Cajeme, Ciudad Obregón, Sonora, México.

ORCID
Adriana Alejandra Márquez Ibarra
https://orcid.org/0000-0001-5693-9197
Daniela Macias Rosales
https://orcid.org/0009-0008-8644-4484
Nayeli Guadalupe Villegas Mendoza
https://orcid.org/0009-0003-2652-8946
Edith Valbuena Gregorio
https://orcid.org/ 0000-0002-8771-1109

Recibido: marzo 2024

Aceptado: mayo 2024

Correspondencia
Adriana Márquez Ibarra
adriana.marquez@unison.mx

Este artículo debe citarse como: Márquez-Ibarra AA; Macías-Rosales D, Villegas-Mendoza NG, Valbuena-Gregorio E. Microbiota y probióticos en pacientes con endometriosis. Ginecol Obstet Mex 2024; 92 (6): 252-266.

RESULTS: Differences in strain diversity were found between women with and without endometriosis. Qualitatively, a greater predominance of Firmicutes, Pseudomonas spp, Clostridiales, Prevotella spp, Atopobium spp and Actinobacteria was observed. With regard to probiotics, the one that coincided in both studies with a positive effect on the reduction of pain perception was Lactobacillus gasseri OLL2809, a probiotic lactic acid producing bacterium that stimulates the production of interleukin-12 (IL-12).

CONCLUSIONS: The overall composition of the intestinal and vaginal microbiome differs between women with and without endometriosis. Probiotic supplementation, particularly with Lactobacillus gasseri, may reduce symptoms, including pain, that are characteristic of endometriosis.

KEYWORDS: Vaginal microbiota; Endometriosis; Probiotic supplementation; Pain; Microbiota; *Lactobacillus gasseri*; Dietary Supplements; *Prevotella* spp.

ANTECEDENTES

La endometriosis es un proceso inflamatorio crónico, dependiente de estrógenos, caracterizado por tejido, similar al endometrio, fuera del útero. Es un padecimiento que afecta la calidad de vida como consecuencia del dolor durante las relaciones sexuales, las deposiciones o la actividad general, también pueden experimentar depresión y ansiedad.[1,2]

A menudo, los síntomas se inician a una edad temprana, sin diagnóstico, a veces hasta 10 años o más después.[3] La endometriosis se asocia con dismenorrea, dispareunia, dolor pélvico no menstrual, dolor nervioso e infertilidad que varían entre las pacientes y es posible que no se correlacionen con la gravedad de la enfermedad.[1] Además, la endometriosis, por sí misma, implica mayor riesgo de comorbilidades autoinmunitarias, cardiovasculares y psiquiátricas.[4]

La estrategia de tratamiento debe adaptarse a cada paciente según sus circunstancias e incluye: cirugía, medicación y técnicas de reproducción asistida.[5] El objetivo principal debe dirigirse a aliviar el dolor, corregir la infertilidad y, quizá, evitar o retrasar las secuelas asociadas con la endometriosis: fibrosis, adherencia y transformación maligna.[6]

En los últimos años se generó el vínculo entre la microbiota y la endometriosis, particularmente la microbiota intestinal y vaginal. La microbiota endometriósica se ha asociado, consistentemente, con la disminución del dominio de *Lactobacillus*, de la elevada abundancia de bacterias relacionadas con la vaginosis bacteriana y otros patógenos oportunistas. Las posibles explicaciones de las implicaciones de la disbiosis en la endometriosis incluyen a la teoría de la contaminación bacteriana, la activación inmunitaria, la función intestinal alterada por citocinas, el metabolismo y la señalización alterada de los estrógenos y la homeostasis aberrante de las células madre y progenitoras.[7]

Debido a estas irregularidades, algunos investigadores propusieron que la modulación de la

microbiota intestinal puede proporcionar una vía potencial para controlar los síntomas y retrasar el avance de la enfermedad, por ejemplo, con probióticos. En razón de lo anterior surgió este estudio con el objetivo de: describir la diversidad de la microbiota intestinal-vaginal en pacientes con endometriosis en comparación con quienes no tienen la enfermedad y evaluar si la suplementación con probióticos disminuye las escalas del dolor.

METODOLOGÍA

Estudio en dos secciones: la primera es una revisión narrativa enfocada en la composición de la microbiota intestinal-vaginal en mujeres con endometriosis y sin ésta. En la segunda se hace una revisión sistemática cualitativa de la evidencia científica respecto de la suplementación con probióticos a pacientes con endometriosis.

Para la revisión narrativa se consideró como criterio de análisis lo que se señala en la declaración STROBE (*Strengthening The Reporting of Observational Studies in Epidemiology)*[8] para los estudios observacionales. Para las revisiones sistemáticas se recurrió a la declaración PRISMA *(Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses),*[9] con la finalidad de saber si se integraron o no los puntos de estas declaraciones, sin afán de menoscabar estudios para la revisión, pero sí para establecer cuán apegados están a las directrices internacionales. Se utilizaron las bases de datos Web of Science, PubMed, Cochrane, LILACS, BIREME, NICE, SIGN y CENETEC.

El resultado principal a evaluar fue la composición de la microbiota intestinal-vaginal en pacientes con endometriosis y sin ésta.

Criterios de inclusión: estudios transversales analíticos, casos-controles o revisiones sistemáticas que comparen la diversidad de la microbiota intestinal en pacientes con endometriosis en comparación con quienes no la tienen, estudios transversales analíticos, casos-controles o revisiones sistemáticas que comparen la diversidad de la microbiota vaginal en pacientes con endometriosis con las que no la padecen, estudios con una temporalidad máxima de publicación entre los años 2013 a 2023, estudios en pacientes en edad fértil de cualquier raza, publicados en español e inglés.

Criterios de exclusión: estudios sin texto completo o en idiomas distintos al inglés o español.

Criterios de eliminación: ensayos controlados aleatorizados efectuados en pacientes con endometriosis que no recibieron alguna intervención con probióticos comparada con placebo, que mezclaron diferentes tipos de intervenciones de suplementos, ensayos clínicos sin doble ciego, triple ciego, ensayos clínicos sin determinación del efecto de la suplementación en los parámetros de dolor.

Criterios de elegibilidad de los estudios: ensayos controlados, con asignación al azar, efectuados en pacientes con endometriosis que recibieron probióticos en comparación con placebo, ensayos clínicos que incluyeron pacientes con endometriosis de cualquier edad, ensayos clínicos que utilizaron cualquier dosificación de probióticos, doble ciego, triple ciego, sin distinción de temporalidad en la suplementación y los que determinaron el efecto de la suplementación en parámetros de dolor.

Estrategia de búsqueda: fundamentada en la exploración de artículos publicados en los años 2013 a 2023 en las bases de datos de PubMed, Cochrane, LILACS, BIREME, NICE y CENETEC con los MeSH: endometriosis, gut microbiome y vaginal microbiome. **Cuadro 1**

Proceso de selección de los estudios: los resultados de la búsqueda bibliográfica se llevaron a cabo en dos fases en función de los criterios de

https://doi.org/10.24245/gom.v92i6.9652

Cuadro 1. Estrategia de búsqueda PICO

Término PICO	Términos de búsqueda	Estrategia de búsqueda
Población	Mujeres en edad fértil	Women of childbearing age OR Women of reproductive age
Intervención	Suplementación con probióticos	Probiotics supplementation and endometriosis
Resultado	Dolor	Pain
Diseño de estudio	Ensayo clínico aleatorizado	Randomized clinical trial

elegibilidad. En la primera fase se examinaron los títulos y resúmenes de los estudios recuperados para identificar los que fueran elegibles para considerarlos en la siguiente fase. En la segunda fase los textos completos de los estudios, potencialmente elegibles, se evaluaron de forma independiente por los autores, considerando para cada estudio cuántos puntos se cumplieron de la declaración STROBE para ensayos observacionales y para las revisiones sistemáticas y la declaración PRISMA. La calidad no se evaluó con las declaraciones porque no es su propósito; simplemente sirvieron de guía para documentar cuántos puntos se cubren. Luego de la selección de estudios se evaluaron los potenciales para su inclusión.

Como segunda sección del estudio se emprendió una revisión sistemática cualitativa de la evidencia científica respecto de la suplementación con probióticos a pacientes con endometriosis. Esa revisión se apegó a los elementos de informe preferidos para revisiones sistemáticas y criterios de metanálisis (PRISMA) y estrategia PICO de Cochrane. Se utilizaron las bases de datos EVIP-NET, PubMed, BIREME, NICE, Cochrane, Scielo, PAHO, LILACS y Portal of evidence. El resultado principal a evaluar fue la escala de dolor.

Selección de estudios: enseguida de una búsqueda exhaustiva se hizo un concentrado de datos que permitiera identificar cada estudio por autor, en orden alfabético; esto permitió eliminar duplicados, efectuar una revisión por título y filtrarlo en función de sus características.

Extracción y análisis de datos: todos los datos relevantes de los estudios elegidos se reunieron en una base de datos generada *exprofeso* que luego se revisaron para extraer datos descriptivos: objetivo, población, diseño de estudio, intervención, duración de la intervención y resultados que posteriormente se evaluaron.

Evaluación del riesgo de sesgo: cada estudio se evaluó con dos herramientas: escala JADAD o sistema de puntuación de Oxford, que es una escala para evaluar Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECA). Este cuestionario da una puntuación en una escala que va de cero a cinco puntos, de manera que, a mayor puntuación, mejor calidad metodológica. Se consideró riguroso un ensayo clínico aleatorizado con cinco puntos. Un ensayo clínico se consideró de pobre calidad cuando la puntuación fue inferior a tres puntos. También se usó la escala *Physioteraphy Evidence Database* (PEDro), que cuenta con 10 ítems para evaluar ensayos clínicos aleatorizados con los siguientes puntajes: menos de 4 calidad pobre, entre 4 y 5 calidad justa, de 6 a 8 calidad buena y 9 a 10 calidad excelente.

Consideraciones éticas: solo se seleccionaron estudios que cumplieran con las normativas vigentes en el trato ético del paciente y utilizaran consentimiento informado.

RESULTADOS

Los resultados se expresaron en función de la revisión a considerar:

Revisión narrativa. La búsqueda inicial arrojó 59,244 estudios, se removieron 15,995 duplicados y quedaron 43,249 artículos, de los que se excluyeron 43,181 no afines a la investigación. Al final solo 14 estudios cumplieron con los criterios preestablecidos para esta revisión.

Generalidades de la enfermedad

La endometriosis es un trastorno ginecológico dependiente de hormonas, definido por lesiones histológicas generadas por el crecimiento de tejido similar al endometrio (glándulas y estroma endometrial) fuera de la cavidad uterina, más comúnmente injertado dentro de la cavidad peritoneal; es decir, en la pared del peritoneo, ovarios, colon, recto sigmoides y vejiga, aunque también puede localizarse en órganos distantes: pulmón, hígado, pleura, diafragma, ojo y cerebro.[10]

La enfermedad se caracteriza por epitelio glandular, estromal o endometrial fuera del útero y se clasifica en tres tipos diferentes: endometriosis superficial, ovárica y profunda. Afecta del 10 al 15% de las mujeres en edad reproductiva; incluso hasta 70% de las pacientes tienen dolor pélvico y el 48% problemas de fertilidad. Una de las hipótesis más ampliamente aceptadas es la propuesta por Sampson, que sugiere que la menstruación retrógrada, a través de las trompas de Falopio, retrocede hacia la cavidad peritoneal seguida de la colonización del tejido endometrial. Además, otras teorías sugieren que el tejido endometrial fragmentado puede migrar e implantarse a través de la circulación sanguínea o linfática y metaplasia inducida por hormonas.[11] Sin embargo, es probable que otros factores (anatómicos, genéticos, ambientales, de estilo de vida, dinámica del ciclo menstrual, respuestas inmunitarias aberrantes, etc.) estén implicados, pues 90% de las mujeres experimentan menstruación retrógrada, pero solo alrededor del 10% resultan con endometriosis. En otros estudios se sugieren la alteración de los metabolitos séricos, los cambios genéticos-epigenéticos causados por la menstruación retrógrada que contribuyen a la aparición de la lesión, y que la predisposición genética puede diferir en relación con el origen étnico.[12]

El diagnóstico de la endometriosis es complejo, muchas veces requiere de técnicas invasivas, como la cirugía laparoscópica para observación macroscópica o la confirmación histológica por biopsia.[10] El pilar del tratamiento es la supresión hormonal, asociado con la prevención del embarazo, con efectos secundarios no deseados, aunque no siempre exitoso. Lo anterior sin dejar de lado aliviar el dolor, que es el síntoma más molesto y el que lleva a la consulta médica a las pacientes.[13]

Disbiosis y endometriosis

El estudio de Zizolfi y colaboradores[14] propone una asociación entre la disbiosis; es decir, la alteración de la microbiota intestinal y la endometriosis. Se cree que la respuesta inflamatoria anormal y la activación de las células inmunitarias en la cavidad peritoneal desempeñan un papel en la patogénesis. Hay investigaciones que demuestran que la disbiosis conduce a un aumento de las concentraciones de estrógeno en la circulación y que a mayor exposición a los estrógenos mayor crecimiento de focos endometriósicos ectópicos y la actividad inflamatoria en ellos.[15] La disbiosis del microbioma intestinal, causada por el desequilibrio entre los microbiomas comensales y patógenos o la diversidad microbiana reducida, desregula la comunicación bidireccional entre el intestino y el útero, lo que resulta no solo en una disfunción inmunitaria sino también en una alteración en la señalización de los estrógenos. La diversidad microbiana y la reducción de la disbiosis disminuyen la actividad de la β-glucuronidasa. Por el contrario, el estroboloma, a través de la mayor abundancia de bacterias productoras de β-glucuronidasa

https://doi.org/10.24245/gom.v92i6.9652

aumenta los estrógenos circulantes.[16] Bailey y su grupo[17] demostraron que la composición alterada de la microbiota intestinal y la inflamación intestinal en monos Rhesus se asocian con la endometriosis.

Lee y coautores[18] compararon la microbiota vaginal, cervical e intestinal de mujeres con y sin endometriosis en etapa avanzada y encontraron que algunas especies, potencialmente patógenas, aumentaron en el microbioma cervical y fecal en mujeres con endometriosis en esta etapa. Esos desenlaces indican una disbiosis en el intestino y en el aparato reproductor de las pacientes con endometriosis patológica confirmada. Las lesiones endometriósicas alteran no solo la cantidad de cada especie microbiana sino también la composición de las especies microbianas existentes. Las pacientes con endometriosis tienen una proporción más alta de *Firmicutes-Bacteroidetes* en comparación con grupos control.[19]

La reducción de las concentraciones de *Bacteroides* y *Prevotella* spp (filo de *Bacteroidetes*) y altas de *Clostridium* spp *(Firmicutes phylum)* observado en pacientes con endometriosis puede desempeñar un papel en la inflamación asociada con la enfermedad mediante la inducción de células T reguladoras Foxp3 $^{+}$ (factor de transcripción principal que determina el destino y la identidad de las células Treg CD4+ CD25+ del colon y la activación de la producción de inmunoglobulina A dependiente de células T). Estos resultados podrían indicar una disbiosis en los microbiomas gastrointestinal y urogenital de pacientes con endometriosis concomitante con alteraciones en la producción de estrógeno y sus metabolitos.[19]

La disbiosis favorece la inflamación a través del reclutamiento de células inmunitarias inflamatorias específicas, la producción de citocinas proinflamatorias y la afectación de la inmunovigilancia.[16]

Alteraciones de la microbiota intestinal en la endometriosis

Es posible que la microbiota intestinal, con su papel en la regulación del ciclo de estrógenos, pueda estar asociada con la endometriosis.[15] Los cambios en la composición microbiana intestinal y, por tanto, en la actividad de la beta-glucoronidasa, podrían alterar o dejar de regular las concentraciones circulantes de estrógeno e impulsar condiciones mediadas por estrógenos. Esto, a su vez, podría contribuir a estados hiper o hipoestrogénicos al promover la inflamación y la desregulación hormonal a través del estroboloma. Ello alteraría la proliferación-apoptosis celular, el metabolismo, el estrés oxidativo y aumentaría la angiogénesis-vascularización.[13] La hipótesis de la contaminación bacteriana sugiere que los patógenos microbianos activan la respuesta inmunitaria uniéndose a receptores tipo Toll.[20]

Alteraciones de la microbiota vaginal

El crecimiento y el mantenimiento de la endometriosis están influidos por el metabolismo de los estrógenos y modulados por el estroboloma. La disbiosis del microbioma intestinal, causada por el desequilibrio entre los microbiomas comensales y patógenos o la diversidad microbiana reducida, altera la comunicación bidireccional entre el intestino y el útero. Esto resulta no solo en una disfunción inmunitaria sino también en una alteración de la señalización de los estrógenos. El estroboloma, a través de la mayor abundancia de bacterias productoras de β- glucuronidasa, aumenta los estrógenos circulantes y, así, da pie a la endometriosis.[16] La patogénesis de ésta podría comenzar a partir de la reacción de inflamación crónica intrauterina inducida por una contaminación bacteriana específica, y la respuesta inmunológica aceleraría la generación de células del endometrio.[21]

La sangre menstrual retrógrada podría ser el gran sustrato para las bacterias en la pelvis, y la co-

lonización bacteriana podría aumentar, en gran medida, el riesgo de endometriosis. [21]

El estudio de Wei y colaboradores[22] demuestra que la proporción de *Lactobacillus* en el aparato reproductor inferior y posterior de la vagina de las pacientes con endometriosis fue menor que en los casos comparado con el grupo control, y la cantidad de casos de microbiota no dominada por *Lactobacillus* aumentó significativamente en el moco cervical. Mientras tanto, las unidades taxonómicas operativas distintivas se incrementaron gradualmente desde la parte inferior del aparato reproductor al superior y alcanzaron el pico en la cavidad pélvica. Estos hallazgos sugieren que hay una microbiota distinta en la vía genital de pacientes con endometriosis y proporcionan una predicción para mujeres propensas a la endometriosis. *Sphingobium* sp y *Pseudomonas viridiflava* fueron más abundantes en el endometrio y el líquido peritoneal, lo que revela que la abundancia de estas dos especies podría desempeñar un papel decisivo en la patogénesis de la endometriosis.[22]

En el estudio de Ata y coautores,[15] los análisis de sensibilidad de la microbiota vaginal después de la exclusión de las especies de *Lactobacillus* mostraron que *Gardnerella* comprendía una proporción significativamente mayor de la microbiota restante en el grupo de endometriosis que en los controles (72.9 en comparación con 36.8%, $p < 0.05$). *Escherichia-Shigella* también fueron más abundantes en el grupo de endometriosis; *Prevotella* y *Dialister* disminuyeron en pacientes con endometriosis en comparación con los controles.

Diversidad de la microbiota en mujeres con endometriosis

La salud reproductiva tiende a estar asociada con una microbiota vaginal dominante de *Lactobacillus*, mientras que la salud intestinal tiende a estar asociada con una microbiota diversa. Se ha propuesto que las alteraciones de la microbiota intestinal contribuyen a la patogénesis de la endometriosis a través de la regulación de los procesos inflamatorios y el metabolismo de los estrógenos, y la permeabilidad intestinal aumenta en pacientes con endometriosis, lo que puede contribuir a la naturaleza sistémica de esta afección.[12]

La endometriosis parece estar asociada con una mayor coexistencia de *Proteobacterias, Enterobacteriaceae, Streptococcus y Escherichia coli* en varios sitios del microbioma. El filo *Firmicutes* y los géneros *Gardnerella* también parecen tener una asociación, aunque esto aún no está claro.[20]

La microbiota endometrial en el útero de pacientes con endometriosis parece ser más diversa que la de los controles sintomáticos (con dolor pélvico, pero ausencia quirúrgica de endometriosis). La abundancia relativa de taxones bacterianos enriquecidos en la microbiota endometrial de pacientes con endometriosis se asoció con el filo *Actinobacteria,* a las familias *Oxalobacteraceae y Streptococcaceae,* y al género *Tepidimonas,* mientras que los enriquecidos en los controles sintomáticos pertenecían a la familia *Burkholderiaceae* y al género *Ralstonia*.[12]

Hernandes y su grupo[23] no encontraron diferencias significativas en el análisis de diversidad de los perfiles de microbioma entre pacientes control y endometriósicas; sin embargo, las lesiones endometriósicas profundas parecían tener diferente composición bacteriana menos predominante de *Lactobacillus* y con más abundantes *Alishewanella, Enterococcus* y *Pseudomonas*.

Si bien los estudios en humanos actualmente no han demostrado que el microbioma puede desempeñar un papel en la causa de la endometriosis puede especularse que las vías de señalización asociadas con bacterias, incluidos lipopolisacáridos (LPS) y receptor tipo toll 4 (TLR4), el metaboloma, el estroboloma y los mediadores in-

https://doi.org/10.24245/gom.v92i6.9652

munitarios, desempeñan un papel en la inducción de un entorno del huésped que puede promover la endometriosis y la posible interacción bidireccional entre endometriosis, infertilidad y dolor pélvico crónico y el microbioma.[13] Si bien la composición general del microbioma en el cuello uterino, la vagina y el intestino parece similar entre mujeres con endometriosis en etapa 3-4 y controles sanos, parece haber algunas diferencias de género. **Cuadros 2 y 3**

Revisión sistemática

La búsqueda inicial arrojo 179 estudios, después de la eliminación de 81 duplicados, se analizaron 15 para revisar los criterios de inclusión y exclusión. Se excluyeron 11 porque no cumplieron con los criterios de inclusión; posteriormente se evaluaron cuatro artículos conforme al resultado principal y las características de estrategia de búsqueda PICO, para verificar que se cumpliera con todo lo establecido. De los 4 solo 2 estudios cumplieron con los criterios preestablecidos para esta revisión. **Figura 1**

En cuanto a la evaluación de la calidad metodológica, los dos estudios seleccionados volvieron a evaluarse. Para la primera se tomó en cuenta la escala PEDro, donde los dos estudios tuvieron 10 de 10 puntos.[24,25] Para la evaluación y al analizar los estudios también se utilizó la escala JADAD, ambos obtuvieron una puntuación de 5 de 5. El **Cuadro 4** contiene los estudios clínicos aleatorizados incluidos y cada una de las características principales de los ensayos seleccionados.

En general, los participantes de los estudios incluyeron pacientes clínicamente diagnosticadas

Cuadro 2. Resultados de la dominancia en microbiota intestinal de pacientes con endometriosis en comparación con mujeres sin ésta

Estudio	País (etnia)	Dominancia de cepas en pacientes con endometriosis	Dominancia de cepas en pacientes sin endometriosis	STROBE	PRISMA
Le et al.[19]	Estados Unidos (Caucásico, Hispano y Otros)	*Firmicute/Bacteroidetes*	NE	19/22	
Huang et al.[32]	China (NE)	*Pseudomonas spp., Prevotella spp. y Xanthomonadaceae Luteimonas spp.*	NE	19/22	
Shan et al.[33]	China (NE)	*Firmicute/Bacteroidetes. Corynebacterium spp.: 1.27% Prevotellaceae: 1.39% Allisonella spp.: 1.81% Ruminococcaceae: 2.35% Eubacterium spp.: 2.77%*	*Clostridiales: 1.49% Synergistes: 2.79% Peptococcus spp: 3.00% Mollicutes: 8.53% Rumminiclostridium spp:17.59%*	19/22	
Svensson et al.[34]	Suecia (NE)	*Lachnobacterium sp. Lactococcus spp. Prevotella spp.*	*Firmicute/Bacteroidetes*	18/22	
Leonardi et al.[20]	Japón (NE)	*Actinobacteria, Firmicutes, Proteobacteria y Verrucomicrobia. Bifidobacteriaceae y Alcaligenaceae.*			20/27
Ata et al.[15]	Turquía (NE)		*Sneathia spp. Barnesiella spp.*	18/22	

NE: No especificado.

Cuadro 3. Resultados de la dominancia de microbiota vaginal de pacientes con endometriosis en comparación con mujeres sin ésta

Estudio	País (etnia)	Dominancia de cepas en pacientes con endometriosis	Dominancia de cepas en mujeres sin endometriosis	STROBE
Akiyama et al[35]	Japón (NE)	*Corynebacterium spp.: 2% Flavobacterium spp.: 3% Enterobacteriaceae: 8% Pseudomonas spp.: 4%*	*Corynebacterium spp.: 0% Flavobacterium spp.: 1% Enterobacteriaceae: 5% Pseudomonas spp.: 2%*	17/22
Perrotta et al.[36]	Estados Unidos (NE)	*Lactobacillus crispatus.*	NE	18/22
Wei et al.[22]	China (NE)	*Veillonellaceae.*	*Lactobacillus (II).*	15/22
Lee et al.[18]	Corea del Sur (NE)	*Pseudomonadales (0.105).*	*Actinobacteria (0.11). Actinomycetales (0.080).*	12/22
Chen et al.[37]	China (NE)	*Coriobacteriales, Coriobacteriaceae, Atopobium spp.*	NE	16/22
Chao et al.[6]	China (NE)	*Clostridium butyricum, Clostridium disporicum, Alloscardovia omnicolens y Veillonella montpellierensis,*	*Lactobacillus jensenii, Lactobacillus reuteri y Lactobacillus iners*	16/22
Ata et al.[15]	Turquía (NE)	*Alloprevotella spp.*	NE	18/22
Wessels et al.[12]	Canadá (NE)	*Actinobacteria, Oxalobacteraceae, Streptococcaceae, Tepidimonas.*	*Burkholderiaceae, Ralstonia spp.*	18/22
Hernandes et al.[23]	Brasil (NE)	*Lactobacillus spp. (100%), Enterococcus spp. (35%), Gardnerella sp. (70%), Pseudomonas spp. (55%), Alishewanella spp. (90%), Ureaplasma spp. (45%) y Aerococcus spp. (65%) en*	NE	16/22

NE: No especificado.

con endometriosis entre 18 y 45 años. En cuanto al tipo de suplementación, el estudio de Khodaverdi y colaboradores[24] incluyó LactoFem que contiene 10^9 unidades formadoras de colonias (UFC) de cuatro cepas diferentes de *Lactobacillus (Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus plantarum, Lactobacillus fermentum* y *Lactobacillus gasseri*). En el estudio de Itoh y coautores[25] se utilizó una tableta de 250 mg liofilizados *de L. gasseri OLL2809* muerto por calor (75 ºC durante 60 minutos). El tiempo de suplementación fue entre 8 y 12 semanas. Ambos estudios evaluaron, como desenlace principal, la puntuación del dolor. El **Cuadro 4** muestra los efectos en las puntuaciones de intensidad del dolor en pacientes con endometriosis. Para los resultados positivos estadísticamente significativos se observa el signo (+) y cuando no se encontraron resultados estadísticamente significativos, el signo (-).

Resultados en las puntuaciones del dolor

Ambos estudios, incluidos en este análisis, obtuvieron un efecto positivo con la suplementación de *Lactobacillus* en pacientes con endometriosis relacionado con parámetros de dolor. Itoh y su grupo[25] llevaron a cabo un ensayo clínico, con asignación al azar, doble ciego y controlado con placebo efectuado en una sola institución en el Departamento de Ginecología del Hospital

https://doi.org/10.24245/gom.v92i6.9652

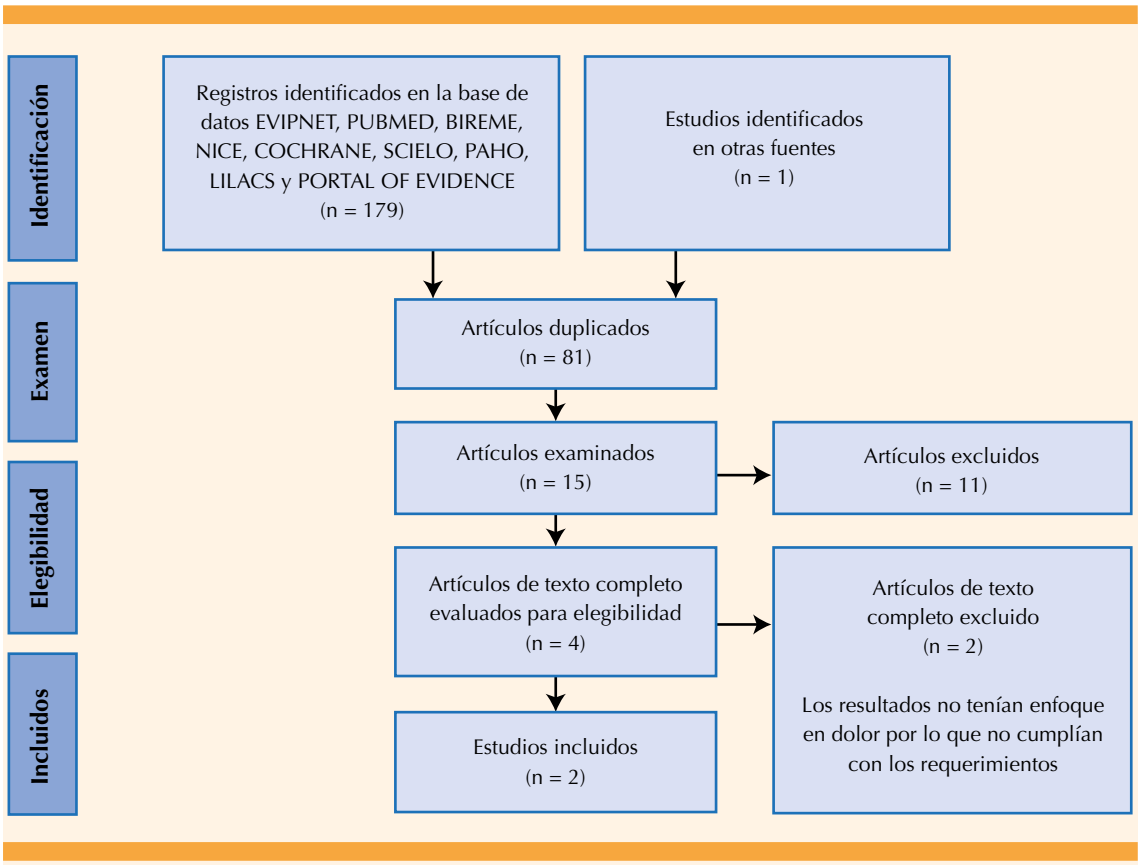


Figura 1. Identificación de estudios en bases de datos. Selección de estudio incluidos.

Longhua de la Universidad de Medicina Tradicional China de Shanghai en Shanghai, China, de septiembre de 2008 a febrero de 2009. Se diagnosticaron clínicamente 66 pacientes con endometriosis y se inscribieron, secuencialmente, al estudio. Las pacientes se dividieron, al azar, en dos grupos: el 1 (placebo) y el 2 (activo) por un controlador que no participó directamente en el estudio. Recibieron dos comprimidos activos que contenían *L. gasseri OLL2809* o comprimidos de placebo una vez al día durante 12 semanas (tres periodos menstruales). Una tableta (250 mg) contenía 50 mg liofilizados de *L. gasseri OLL2809* muerto por calor (75 ºC durante 60 minutos). La tableta de placebo contenía dextrina en lugar de *L. gasseri OLL2809* liofilizada y era idéntica en color y sabor a la tableta activa.

Los principales criterios de valoración de eficacia fueron: la respuesta de la paciente al tratamiento para el dolor en el periodo menstrual y la puntuación dismenorreica asociada con la endometriosis, según se evaluó en la Escala Visual Análoga (EVA) de intensidad del dolor y en la Escala de Calificación Verbal (VRS) de la dismenorrea, respectivamente.

Luego de tres meses de ingestión, la disminución en la Escala Visual Análoga de la intensidad del dolor en el grupo activo (-3.28 ± 0.36) fue sig-

Cuadro 4. Evaluación de resultados de la revisión sistemática

Autor	Objetivo	n (edad)	Diseño del estudio	Intervención	Dosis	Resultado principal	Escala PEDro	Escala JADAD	Tipo de resultado
Khodaverdi et al.[24]	Evaluar los efectos terapéuticos de *Lactobacillus* orales en casos asociados con endometriosis-dolor	37 (18-45)	Ensayo piloto aleatorizado, controlado.	*Lactobacillus* o placebo por vía oral una vez al día durante 8 semanas.	LactoFem 10^9 colonia	Cambios en la puntuación general del dolor en el grupo LactoFem® (7.33 ± 7.00) vs control 4.11 ± 1.68 (p<0.017).	10/10	5/5	Positivo (+)
Itoh et al.[25]	Evaluar la eficacia de *Lactobacillus gasseri OLL2809* en el dolor.	66 (18-45)	Ensayo clínico doble ciego controlado.	Comprimidos activos de *L. gasseri* OLL2809 o comprimidos de placebo una vez al día durante 12 semanas	Comprimido (250 mg) *L. gasseri OLL2809*	Disminución en la EVA de la intensidad del dolor: Grupo intervención (-3.28 ± 0.36) vs grupo placebo (-2.00 ± 0.29) (p≤0.01).	10/10	5/5	Positivo (+)

EVA; Escala Visual Analógica.

nificativamente mayor que en el grupo placebo (-2.00 ± 0.29) ($p \leq 0.01$). El grupo activo mostró una tendencia a disminuir el puntaje de la escala VRS de la dismenorrea después de tres meses de ingestión de manera más efectiva que el grupo que ingirió tabletas de placebo (-1.44 ± 0.17 en comparación con -1.03 ± 0.16) ($p \leq 0.05$).

Khodaverdi y colaboradores[24] llevaron a cabo un proyecto piloto con asignación al azar, triple ciego y controlado con placebo, en un centro de referencia para endometriosis en un hospital universitario de Teherán, Irán, durante octubre de 2016 a octubre de 2017. Se asignaron 37 pacientes con endometriosis mediante aleatorización simple con la tabla de números aleatorios a uno de los dos grupos: LactoFem, Zist Takhmir Co. Teherán, Irán (una cápsula al día) o placebo (como control grupo). Cada cápsula de LactoFem contiene 10^9 colonias de cuatro cepas diferentes de *Lactobacillus (Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus plantarum, Lactobacillus fermentum y Lactobacillus gasseri)*. Al inicio del estudio se evaluó la intensidad del dolor pélvico, la dismenorrea y dispareunia según la puntuación de la EVA calificada de 0 (sin dolor) a 10 (el dolor más severo). Los dos grupos continuaron tomando medicación durante ocho semanas y, luego, se evaluó de nuevo la intensidad del dolor 8 y 12 semanas después de la intervención mediante una visita de seguimiento o una llamada telefónica. Durante el tiempo de seguimiento se permitió recurrir a los AINEs solo como terapia de rescate. Las puntuaciones medias iniciales de dolor para dismenorrea, dispareunia y dolor pélvico crónico fueron de 6.53 ± 2.88, 4.82 ± 3.76 y 4.19 ± 3.53, respectivamente en el grupo LactoFem y 5.60 ± 2.06, 3.67 ± 2.64 y 2.88 ± 2.80, respectivamente para el grupo control. Los dos grupos tuvieron puntuaciones comparables. Hubo mayor disminución en las puntuaciones de dolor para ambas dismenorreas y el dolor general después de ocho semanas de tratamiento en el grupo LactoFem en comparación con el grupo control.

https://doi.org/10.24245/gom.v92i6.9652

DISCUSIÓN

Para la revisión narrativa se incluyeron 14 estudios y 2 para la revisión sistemática. En esa última las pacientes con diagnóstico de endometriosis seleccionadas tenían entre 18 y 45 años. La intervención consistió en probióticos de *Lactobacillus* spp y la temporalidad de los estudios fue de 8 a 12 semanas. Desafortunadamente no se encontraron ensayos clínicos aleatorizados que hicieran referencia a la indicación de prebióticos o simbióticos a pacientes con endometriosis.

Los objetivos de las revisiones fueron: examinar exhaustivamente la bibliografía encontrada para comparar la microbiota intestinal-vaginal en endometriosis con la ausencia de la enfermedad y evaluar, sistemáticamente, la bibliografía que plantea definir si la indicación de probióticos a pacientes con endometriosis tiene efecto en la percepción de dolor.

De los estudios analizados en la revisión narrativa se observó que las cepas que más predominio tuvieron en las pacientes con endometriosis fueron: *Prevotella* spp, *Pseudomonas* spp, *Gardnerella* spp y *Atopobium* spp. Este tipo de microorganismos se ha asociado con estados proinflamatorios que inducen la elevación de las concentraciones de citocinas, alteran la barrera epitelial de la mucosa, mediante células T, la producción de estrógeno y sus metabolitos y tienen capacidad para adaptarse al pH creando un entorno inadecuado para los patógenos; con ello evitan que colonicen y causen infecciones al producir ácido láctico como subproducto de la fermentación.[26]

Para medir la percepción del dolor, los autores de los estudios utilizaron la escala visual analógica. Las puntuaciones se basan en medidas autoinformadas de síntomas que se registran con una sola marca escrita a mano, colocada en un punto a lo largo de una línea de 10 cm que representa un continuo entre los dos extremos de la escala: "sin dolor" en el extremo izquierdo (0 cm) de la escala y el "peor dolor" en el extremo derecho de la escala (10 cm). Las mediciones desde el punto inicial (extremo izquierdo) de la escala hasta las marcas de los pacientes se registran en centímetros y se interpretan como su dolor. Los valores pueden utilizarse para un seguimiento de la evolución del dolor de un paciente o para comparar el dolor entre pacientes con afecciones similares.[27]

Está demostrado que la escala visual análoga es válida, confiable y de intervalo con una alta confiabilidad y capacidad para repetirse test-retest. Se utiliza en investigaciones epidemiológicas y clínicas para medir la intensidad o frecuencia de una variedad de síntomas clínicos. En los ensayos controlados, con asignación al azar, la escala visual análoga se utiliza con frecuencia para determinar la eficacia del tratamiento como medida de resultado. Esta escala, también, es muy popular en el área ginecológica.[28]

Por lo que se refiere a los probióticos indicados el que coincidió en ambos estudios fue *Lactobacillus gasseri OLL2809*, una bacteria probiótica productora de ácido láctico que estimula de manera muy importante la producción de interleucina (IL)-12, también conocidos como metabióticos, biogénicos o, simplemente, metabolitos/SFC (sobrenadantes libres de células). Se refiere a factores solubles (productos o subproductos metabólicos) secretados por bacterias vivas o liberados después de la lisis bacteriana.[29] Poseen varias propiedades atractivas: estructuras químicas claras, parámetros de dosis de seguridad y una vida útil más larga (hasta 5 años, cuando se consumen como ingrediente de alimentos y bebidas o como suplementos nutricionales). Tienen capacidades favorables de absorción, metabolismo, distribución y excreción, lo que podría indicar una alta capacidad para enviar señales a diferentes órganos y tejidos

del huésped, provocando así varias respuestas biológicas.[29]

Además, la IL-12 es una citocina conocida por activar las células asesinas naturales (NK) e inducir la diferenciación de células T vírgenes en células T auxiliares, desempeñando así un papel vital en la reacción inmunológica. *L. gasseri OLL2809* ejerce varios efectos relacionados con el sistema inmunológico en la alergia, endometriosis, actividad de NK después del ejercicio de alta intensidad y la carga de estrés. La actividad de las células NK disminuye en la sangre periférica y en el líquido peritoneal de pacientes con endometriosis. Esta disminución se relacionó, significativamente, con un aumento en el estadio de la enfermedad. La IL-12 induce citotoxicidad de las células NK; por lo tanto, se espera que *L. gasseri OLL2809* pueda disminuir la endometriosis mediante la citotoxicidad de las células NK con producción mejorada de IL-12.22

Nishida y colaboradores[30] analizaron la relación del probiótico *Lactobacillus gasseri* con el estrés y la calidad de sueño. Observaron una disminución en el crecimiento de cepas de *Bacteroides vulgatus* responsable de la inflamación intestinal, por lo que concluyeron que la cepa de *L. gasseri* es un buen aliado contra el estrés y sus efectos secundarios, así como en la mejora del sueño.[31]

Esta revisión sistemática, que investiga el tratamiento con probióticos en la endometriosis, demuestra varias fortalezas notables que contribuyen a su credibilidad y utilidad. En primer lugar, la revisión muestra una metodología cuidadosa y bien definida. El enfoque sistemático de la búsqueda bibliográfica, la selección de estudios y la síntesis de datos mejora la confiabilidad de los hallazgos. La inclusión de múltiples bases de datos y criterios rigurosos para la elegibilidad de los estudios garantiza una alcance integral de la evidencia disponible y minimiza el riesgo de sesgo de selección.

El hincapié de la revisión en la evaluación de la calidad es otra fortaleza clave. Al evaluar críticamente el rigor metodológico de los estudios incluidos, proporciona una perspectiva perspicaz de la confiabilidad de la base de evidencia. Otro aspecto encomiable es la exploración centrada en cepas, dosis y mecanismos de acción de probióticos específicos. Al profundizar en estos detalles, la revisión ofrece información valiosa que puede guiar futuras investigaciones y aplicaciones clínicas. Por último, la revisión reconoce, apropiadamente, sus limitaciones, lo que demuestra una interpretación equilibrada y cautelosa de los hallazgos, mejora la credibilidad de la revisión y proporciona un contexto valioso para comprender los límites de la evidencia actual.

El panorama actual de información, investigaciones y artículos referentes a la indicación de los probióticos para tratar el dolor en la endometriosis está marcado por una notable escasez. Si bien existe un interés creciente en el potencial de los probióticos para influir en los síntomas de esta compleja afección, la bibliografía disponible sigue siendo limitada y, a menudo, preliminar. Por lo tanto, la interpretación de los resultados debe hacerse con cautela para la práctica clínica ya que si bien se encuentran efectos positivos en la escala de dolor en ambos estudios analizados, es reconocible que se necesitan más estudios longitudinales para tener una evaluación con mayor solidez.

CONCLUSIONES

La composición general del microbioma intestinal y vaginal difiere entre mujeres con endometriosis y las que no tienen la enfermedad. La indicación de probióticos, específicamente *Lactobacillus gasseri,* puede disminuir los síntomas, entre ellos el dolor característico de la endometriosis.

https://doi.org/10.24245/gom.v92i6.9652

REFERENCIAS

1. Quesada J, Härmä K, Reid S, et al. Endometriosis: A multimodal imaging review. Eur J Radiol 2023; 158: 110610. https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2022.110610
2. Nackeeran S, Ramasamy R. Endometriosis and lower urinary tract symptoms: association or causation? Fertil Steril 2022; 117 (4): 831. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2022.01.021
3. DiVasta AD, Vitonis AF, Laufer MR, Missmer SA. Spectrum of symptoms in women diagnosed with endometriosis during adolescence vs adulthood. Am J Obstet Gynecol 2018; 218 (3): 324.e1-324.e11. https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.12.007
4. Warzecha D, Szymusik I, Wielgos M, et al. The impact of endometriosis on the quality of life and the incidence of depression-a cohort study. Int J Environ Res Public Health 2020; 17 (10): 3641. https://doi.org/10.3390/ijerph17103641
5. Capezzuoli T, Rossi M, La Torre F, et al. Hormonal drugs for the treatment of endometriosis. Curr Opin Pharmacol 2022; 67: 102311. https://doi.org/10.1016/j.coph.2022.102311
6. Chao X, Liu Y, Fan Q, et al. The role of the vaginal microbiome in distinguishing female chronic pelvic pain caused by endometriosis/adenomyosis. Ann Transl Med 2021; 9 (9): 771. https://doi.org/10.21037/atm-20-4586
7. Jiang I, Yong PJ, Allaire C, et al. Intricate Connections between the Microbiota and Endometriosis. Int J Mol Sci 2021; 22 (11): 5644. https://doi.org/10.3390/ijms22115644
8. Von Elm Erik, Altman DG, Egger M, et al. Declaración de la Iniciativa STROBE (Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology): directrices para la comunicación de estudios observacionales. Gac Sanit 2008; 22 (2): 144-50. https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0213-91112008000200011
9. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. Declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para la publicación de revisiones sistemáticas. Rev Esp Cardiol 2021; 74: 790-9. https://doi.org/10.1016/j.recesp.2021.06.016
10. García-Peñarrubia P, Ruiz-Alcaraz AJ, Martínez-Esparza M, et al. Hypothetical roadmap towards endometriosis: prenatal endocrine-disrupting chemical pollutant exposure, anogenital distance, gut-genital microbiota and subclinical infections. Hum Reprod Update 2020; 26 (2): 214-246. https://doi.org/10.1093/humupd/dmz044
11. 1Huang L, Liu B, Liu Z, et al. Gut microbiota exceeds cervical microbiota for early diagnosis of endometriosis. Front Cell Infect Microbiol 2021; 11: 788836. https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.788836
12. Wessels JM, Domínguez MA, Leyland NA, et al. Endometrial microbiota is more diverse in people with endometriosis than symptomatic controls. Sci Rep 2021; 11 (1): 18877. https://doi.org/10.1038/s41598-021-98380-3
13. Salliss ME, Farland LV, Mahnert ND, et al. The role of gut and genital microbiota and the estrobolome in endometriosis, infertility and chronic pelvic pain. Hum Reprod Update 2021; 28 (1): 92-131. https://doi.org/10.1093/humupd/dmab035
14. Zizolfi B, Foreste V, Gallo A, et al. Endometriosis and dysbiosis: State of art. Front Endocrinol (Lausanne) 2023; 14: 1140774. https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1140774
15. Ata B, Yildiz S, Turkgeldi E, et al. The endobiota study: comparison of vaginal, cervical and gut microbiota between women with stage 3/4 endometriosis and healthy controls. Sci Rep 2019; 9 (1): 2204. https://doi.org/10.1038/s41598-019-39700-6
16. Kobayashi H. Gut and reproductive tract microbiota: Insights into the pathogenesis of endometriosis (Review). Biomed Rep 2023; 19 (1): 43. https://doi.org/10.3892/br.2023.1626
17. Bailey MT, Coe CL. Endometriosis is associated with an altered profile of intestinal microflora in female rhesus monkeys. Hum Reprod 2002; 17 (7): 1704-8. https://doi.org/10.1093/humrep/17.7.1704
18. Lee SR, Lee JC, Kim SH, et al. Altered composition of microbiota in women with ovarian endometrioma: microbiome analyses of extracellular vesicles in the peritoneal fluid. Int J Mol Sci 2021; 22 (9): 4608. https://doi.org/10.3390/ijms22094608
19. Le N, Cregger M, Brown V, et al. Association of microbial dynamics with urinary estrogens and estrogen metabolites in patients with endometriosis. PLoS One 2021; 16 (12): e0261362. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0261362
20. Leonardi M, Hicks C, El-Assaad F, et al. Endometriosis and the microbiome: a systematic review. BJOG 2020; 127 (2): 239-49. https://doi.org/10.1111/1471-0528.15916
21. Wei Y, Liang Y, Lin H, et al. Autonomic nervous system and inflammation interaction in endometriosis-associated pain. J Neuroinflammation 2020; 17 (1): 80. https://doi.org/10.1186/s12974-020-01752-1
22. Wei W, Zhang X, Tang H, et al. Microbiota composition and distribution along the female reproductive tract of women with endometriosis. Ann Clin Microbiol Antimicrob 2020; 19 (1): 15. https://doi.org/10.1186/s12941-020-00356-0
23. Hernandes C, Silveira P, Rodrigues Sereia AF, et al. Microbiome profile of deep endometriosis patients: comparison of vaginal fluid, endometrium and lesion. Diagnostics (Basel) 2020; 10 (3): 163. https://doi.org/10.3390/diagnostics10030163
24. Khodaverdi S, Mohammadbeigi R, Khaledi M, et al. Beneficial effects of oral Lactobacillus on pain severity in women suffering from endometriosis: A pilot placebo-controlled randomized clinical trial. Int J Fertil Steril 2019; 13 (3): 178-83. https://doi.org/10.22074/ijfs.2019.5584
25. Itoh H, Uchida M, Sashihara T, et al. Lactobacillus gasseri OLL2809 is effective especially on the menstrual pain and dysmenorrhea in endometriosis patients: randomized, double-blind, placebo-controlled study. Cytotechnology

2011; 63 (2): 153-61. https://doi.org/10.1007/s10616-010-9326-5

26. Larsen JM. The immune response to Prevotella bacteria in chronic inflammatory disease. Immunology 2017; 151 (4): 363-74. https://doi.org/10.1111/imm.12760
27. Delgado DA, Lambert BS, Boutris N, et al. Validation of Digital Visual Analog Scale Pain scoring with a traditional paper-based Visual Analog Scale in Adults. J Am Acad Orthop Surg Glob Res Rev 2018; 2 (3): e088. https://doi.org/10.5435/JAAOSGlobal-D-17-00088
28. Begum MR, Hossain MA. Validity and reliability of visual analogue scale (VAS) for pain measurement. Int J Med Rev Case Rep 2019; 2 (11).
29. Martínez M. Estudio de la microbiota vaginal en mujeres premenopáusicas y efectos de administración de probióticos vía oral [Doctoral dissertation]. Universidad Católica San Antonio de Murcia, 2021.
30. Nishida K, Sawada D, Kawai T, et al. Para-psychobiotic Lactobacillus gasseri CP2305 ameliorates stress-related symptoms and sleep quality. J Appl Microbiol 2017; 123 (6): 1561-70. https://doi.org/10.1111/jam.13594
31. Onishi K, Mochizuki J, Sato A, et al. Total RNA and genomic DNA of Lactobacillus gasseri OLL2809 induce interleukin-12 production in the mouse macrophage cell line J774.1 via toll-like receptors 7 and 9. BMC Microbiol 2020; 20 (1): 217. https://doi.org/10.1186/s12866-020-01900-w
32. Huang L, Liu B, Liu Z, Feng W, et al. Gut Microbiota Exceeds Cervical Microbiota for Early Diagnosis of Endometriosis. Front Cell Infect Microbiol 2021; 11: 788836. doi: 10.3389/fcimb.2021.788836
33. Shan J, Ni Z, Cheng W, et al. Gut microbiota imbalance and its correlations with hormone and inflammatory factors in patients with stage 3/4 endometriosis. Arch Gynecol Obstet 2021; 304 (5): 1363-1373. doi: 10.1007/s00404-021-06057-z
34. Svensson A, Brunkwall L, Roth B, et al. Associations Between Endometriosis and Gut Microbiota. Reprod Sci 2021; 28 (8): 2367-2377. doi: 10.1007/s43032-021-00506-5.
35. Akiyama K, Nishioka K, Khan KN, et al. Molecular detection of microbial colonization in cervical mucus of women with and without endometriosis. Am J Reprod -Immunol 2019; 82 (2): e13147. doi: 10.1111/aji.13147
36. Perrotta AR, Borrelli GM, Martins CO, et alS. The Vaginal Microbiome as a Tool to Predict rASRM Stage of Disease in Endometriosis: a Pilot Study. Reprod Sci 2020; 27 (4): 1064-1073. doi: 10.1007/s43032-019-00113-5
37. Chen S, Gu Z, Zhang W, et al. Microbiome of the lower genital tract in Chinese women with endometriosis by 16s-rRNA sequencing technique: a pilot study. Ann Transl Med 2020; 8 (21): 1440. doi: 10.21037/atm-20-1309

CITACIÓN ACTUAL

De acuerdo con las principales bases de datos y repositorios internacionales, la nueva forma de citación para publicaciones periódicas, digitales (revistas en línea), libros o cualquier tipo de referencia que incluya número doi (por sus siglas en inglés: Digital Object Identifier) será de la siguiente forma:

REFERENCIAS

1. Yang M, Guo ZW, Deng CJ, et al. A comparative study of three different forecasting methods for trial of labor after cesarean section. J Obstet Gynaecol Res. 2017;25(11):239-42. https://doi.org/10.1016/j.gyobfe.2015.04..0015*

* El registro Doi deberá colocarse con el link completo (como se indica en el ejemplo).

https://doi.org/10.24245/gom.v92i6.9652