

**MICROBIOMA Y PATOLOGIAS OCULARES: UNA REVISION
SISTEMATICA DE LA LITERATURA**

**Dra. Lina María León Arroyo
Dr. Miguel Alberto Monsalve Reyes**

**Residentes Oftalmología
Universidad El Bosque
Facultad de Medicina**

Microbioma y patologías oculares: Una revisión sistemática de la literatura

Universidad El Bosque

Investigación de Postgrado
Oftalmología

Investigadores Principales

Lina León

Residente Oftalmología. Universidad del Bosque

Email: lmleona@unbosque.edu.co

Miguel Monsalve

Residente Oftalmología. Universidad del Bosque

Email: mmonsalver@unbosque.edu.co

Asesor Temático

Dr. Fernando Yaacov Peña

Médico Oftalmólogo. Universidad El Bosque

Email: ojosalud@gmail.com

Asesor Metodológico

Dr. Fernando Yaacov Peña

Médico Oftalmólogo. Universidad El Bosque

Email: ojosalud@gmail.com

Universidad El Bosque

Facultad de Medicina

Página de aprobación

Salvedad de Responsabilidad Institucional

“La Universidad El Bosque, no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”

Agradecimientos

Este trabajo va dedicado a todas las personas que apoyaron este proyecto de investigación y especialmente a nuestras familias.

Guía de contenido

Lista de tablas y figuras	8
Resumen	9
Abstract.....	10
I. Introducción.....	11
II. Marco Teórico	13
III. Problema	23
IV. Justificación	24
V. Objetivos.....	25
VI. Propósitos	26
VII. Metodología.....	27
VIII. Materiales y métodos	29
IX. Plan de análisis	30
X. Aspectos éticos	31
XI. Cronograma	32
XII. Presupuesto	33
XIII. Resultados.....	34
XIV. Discusión	44
XV. Conclusiones.....	50
Referencias	52

Anexos56

Lista de figuras y tablas

Figura 1. Ilustración animada del "eje intestino-ojo".	15
Figura 2. Diagrama de flujo de las revisiones sistemáticas incluidas (PRISMA).	43
Tabla 1. Cronograma	32
Tabla 2. Presupuesto	33
Tabla 3. Características de los estudios incluidos en el estudio.	35

Resumen

Introducción: La asociación entre diversas patologías oculares y las alteraciones del microbioma humano o de la superficie ocular se han comenzado a dilucidar en los últimos años. Se ha visto que tanto la microbiota de la superficie ocular como la intestinal tienen ejes que las conectan con múltiples estructuras extra e intraoculares y así mismo, se han encontrado cambios en la microbiota en pacientes con algunas patologías del globo ocular que no se encuentran en pacientes sanos. **Objetivo:** Describir la relación entre el microbioma y las patologías oculares en la literatura médica disponible de los últimos 10 años. **Metodología:** revisión sistemática de la literatura basado en la lista de verificación PRISMA. La estrategia de búsqueda en la base de datos electrónicas de MEDLINE a través de PUBMED incluyó ("Human Eye"[Mesh]) AND ("Microbiome"[Mesh]) desde Mayo de 2013 hasta Abril de 2023. **Resultados:** Se incluyeron 18 estudios que informaban de artículos de revisión, revisiones sistemáticas y libros que fueron publicados después del 2016. Las patologías más comunes fueron uveítis, ojo seco, disfunción de la glándula de meibomio, blefaritis, alergias oculares, síndrome de Stevens-Johnson, pterigión y laxitud del párpado, tracoma, linfoma conjuntival y diabetes. **Conclusiones:** Los estudios sobre el microbioma intestinal han demostrado la existencia de una asociación entre éste y las enfermedades oculares. El futuro de los estudios sobre el microbioma debería ser causa o efecto. Las bacterias que antes se creía que sólo estaban presentes durante la patología ocular se están detectando en la superficie ocular en condiciones fisiológicas saludables.

Palabras clave: Microbiota, oftalmología, patología ocular, inflamación, microbioma.

Abstract

Background: The association between various ocular diseases and alterations in the human or ocular surface microbiome have become increasingly clear in recent years. It has been seen that both ocular surface and intestinal microbiota have axes that connect them with multiple extra- and intraocular structures and likewise, changes in the microbiota have been found in patients with some pathologies of the ocular globe that are not found in healthy patients. **Objective:** To describe the relationship between the microbiome and ocular diseases described in the medical literature in the last 10 years. **Methods:** A systematic literature review based on the PRISMA checklist. The search strategy in the MEDLINE electronic database via PUBMED included (("Human Eye"[Mesh]) AND ("Microbiome"[Mesh]) from May 2013 to April 2023. **Results:** 18 studies reporting review articles, systematic reviews and books that were published from 2016 onwards were included. Overall, the pathologies mentioned in the articles were related to uveitis, dry eye, meibomian gland dysfunction, blepharitis, ocular allergies, Stevens-Johnson syndrome, pterygium and lid laxity, trachoma, conjunctival lymphoma, and diabetes. **Conclusion:** Studies on the gut microbiome have demonstrated an association between the gut microbiome and ocular disease, and yet the future of microbiome studies would be one of cause or effect. Bacteria previously thought to be present only during ocular pathology are being detected on the ocular surface under healthy physiologic conditions.

Keywords: microbiota, ophthalmology, ocular disease, inflammation, microbiome.

I. Introducción

Hace un poco más de una década surgió gran interés por el estudio del microbioma y la microbiota humana al determinarse que se encuentran en estrecha relación con procesos patológicos en diversos sistemas del cuerpo. El microbioma hace referencia a la composición genética, proteínas y metabolitos de diferentes microorganismos (bacterias, virus, hongos, protozoarios, entre otros), que al organizarse y formar comunidades en tejidos o nichos específicos dan lugar a la microbiota (1). Los microbiomas pueden alterarse y generar patologías en cualquiera de los sistemas u organismos del cuerpo humano donde residen. Esto se produce debido a un desequilibrio entre las células de dicho sistema y las células microbianas, y es lo que se conoce como disbiosis (2). Los factores que contribuyen a la alteración del microbioma/microbiota varían entre sexo, edad, estilo de vida y dieta, y pueden tener relación con cambios ambientales (1).

El microbioma del sistema gastrointestinal es quizás de los más estudiados hasta el momento y se ha determinado que su alteración puede conducir al desarrollo de enfermedades hepáticas, neurodegenerativas, cáncer, diabetes mellitus, y obesidad (3). Así mismo, se ha relacionado con enfermedades autoinmunes e inflamatorias que puede conllevar al desarrollo de patologías específicas en los diferentes órganos, y el globo ocular no es la excepción. Existe la teoría fisiopatológica en la que se menciona que la disbiosis intestinal puede producir disfunción en las barreras mucosas y conllevar a la traslocación de patógenos a través de la barrera epitelial, que conduce a una mala respuesta inmunológica e inflamación sistémica, y genera destrucción tisular aún en órganos extraintestinales que poseen inmunidad privilegiada como lo es el ojo humano (4).

Hasta el día de hoy, gran cantidad de literatura ha dado lugar al descubrimiento de distintos tipos de microbiomas que tienen una relación con el globo ocular y sus estados de salud/enfermedad; lo anterior hace necesario estudiar cuales son los microorganismos que hacen parte de la microbiota

normal del cuerpo humano y la superficie ocular. Así mismo, entender la formación de distintos ejes de interacción entre el ojo y otros órganos cuyo microbioma sea de importancia como el tracto gastrointestinal, la piel, entre otros. Conocer los microorganismos patológicos y los beneficiosos que cohabitan el cuerpo humano hace parte de lo que busca consolidar este estudio, así como ilustrar la manera en que pueden interactuar de manera directa o indirecta con el ojo, encontrando los cambios en su distribución y equilibrio que se ha visto que pueden llegar a producir inflamación o patología ocular.

El estudio de los mecanismos fisiopatológicos que actúan cuando se rompen las barreras intrínsecas en el globo ocular por cambios en el microbioma también llevará a entender las respuesta inmune y autoinmune que se puede producir (1). El vacío de conocimiento en este campo crece con la aparición de nuevas tecnologías y estudios, por lo que ha de procurar una exhaustiva investigación que encuentre un acercamiento en cada uno de los temas mencionados, dar un orden y una conexión de cada aspecto que permita elaborar un aporte en esta área del conocimiento de manera lógica, ordenada y comprensible, que acerque a otros investigadores para continuar planteando problemas cuya resolución permita llegar a nuevos tratamientos, terapias preventivas o complementos terapéuticos que aporten en el manejo de múltiples patologías oculares.

Un aspecto importante de este campo de investigación y que debe tenerse a consideración es la heterogeneidad y la diversidad metodológica de los estudios llevados a cabo hasta el momento, lo que puede significar grandes retos al momento de hacer análisis cuantitativos, entre otros.

II. Marco Teórico

Para dar cumplimiento al objetivo propuesto es necesario ofrecer un marco teórico en el cual se orienten las bases de la problemática propuesta. En este sentido, es importante comenzar explicando cual es el papel del microbioma intestinal en el funcionamiento normal del cuerpo humano. Por lo anterior, se sabe desde hace varios años que el microbioma intestinal desempeña funciones bien definidas en la digestión, la producción de vitaminas, la síntesis de ácidos grasos de cadena corta (AGCC) (como acetato, propionato y butirato), la protección frente a bacterias patógenas y el desarrollo del sistema inmunitario del huésped (5). Además, el microbioma intestinal ayuda a preservar la homeostasis de varias poblaciones de células T en el intestino, incluidas las células T reguladoras (Tregs), las células T helper 1 (Th1) y las células 17 (Th17), que son vitales para albergar una respuesta inmunitaria contra los patógenos. Estos efectos podrían estar mediados por los propios microbios o indirectamente por sus metabolitos (5). Por ejemplo, los AGCC producidos por algunos microbios intestinales, como Bacteroides, pueden regular las células Treg y Th17 en el intestino, la circulación y los tejidos extraintestinales (5).

Adicionalmente también se conoce que la microbiota intestinal humana se compone de 6 filos principales: Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria, Fusobacteria, Verrucomicrobia y Proteobacteria. De estas, Firmicutes y Bacteroidetes representan el 70-90% de la microbiota intestinal. En un ser humano sano, el microbioma bacteriano intestinal mantiene un delicado equilibrio entre bacterias "buenas o beneficiosas" (probióticas y antiinflamatorias) y bacterias "malas o perjudiciales" (proinflamatorias y patógenas). Los aumentos en la abundancia de bacterias proinflamatorias, por ejemplo, el aumento de la abundancia de bacterias proinflamatorias, como *Escherichia coli*, y la disminución de la abundancia de bacterias antiinflamatorias, como *Faecalibacterium prausnitzii*, están estrechamente relacionados con enfermedades intestinales autoinmunes, como la enfermedad de Crohn

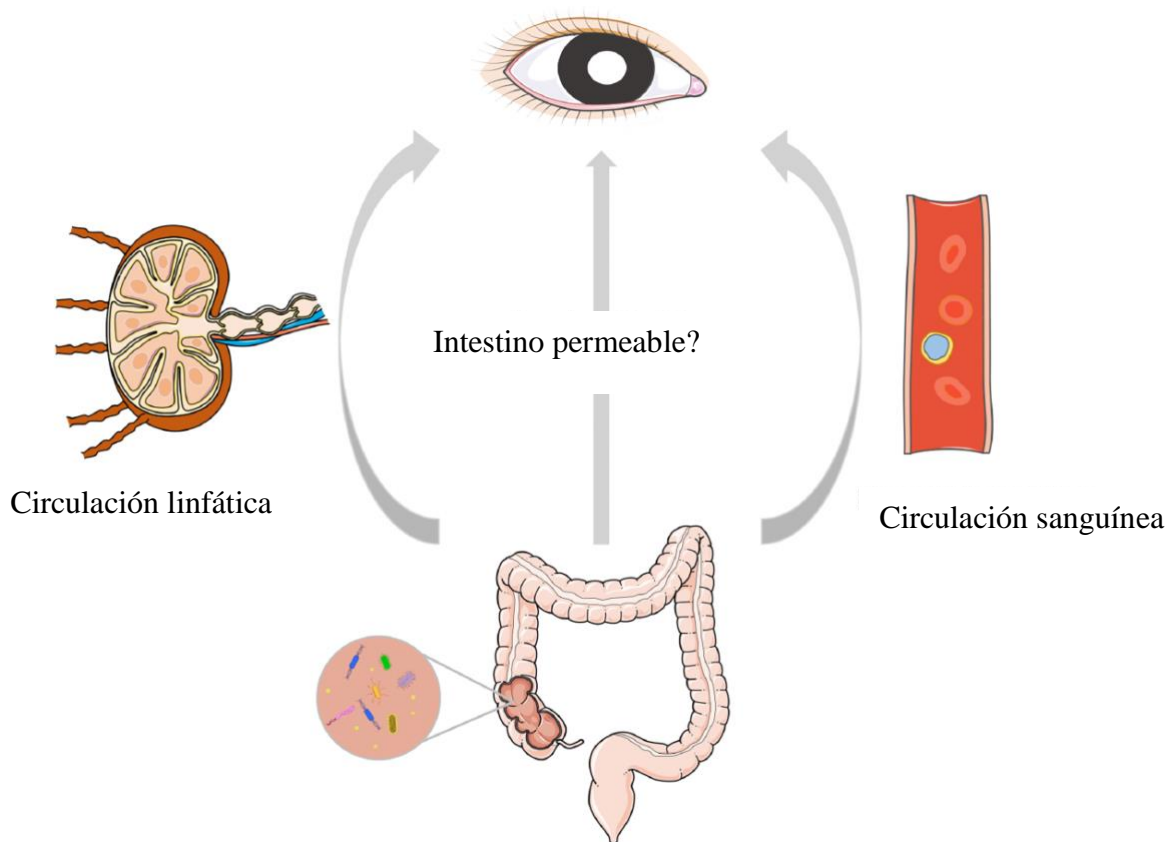
y la colitis ulcerosa. Las alteraciones de la microbiota intestinal se han relacionado con una amplia gama de enfermedades, como el síndrome del intestino irritable, la enfermedad inflamatoria intestinal, la obesidad, la diabetes, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, enfermedad de injerto contra huésped y enfermedades neurodegenerativas, muchas de las cuales están asociadas a graves secuelas oftálmicas (5).

Por otro lado, la microbiota intestinal también ha sido descrita como parte fundamental de entendimiento de las enfermedades oftálmicas. Por esto es importante mencionar como el eje intestino ojo media los procesos de salud enfermedad cuando se está en el contexto ocular. Con esto en mente, se sabe que un dogma en la investigación oftálmica se relaciona con que el entorno intraocular es siempre estéril en condiciones fisiológicas. Sin embargo, las pruebas emergentes, incluida la translocación de bacterias intestinales a la sangre circulante, el hígado, el páncreas y muchos otros órganos, argumentan en contra de la esterilidad intraocular. Como primer y principal hallazgo, se identificó la presencia de una microbiota intraocular mediante PCR cuantitativa, tinción negativa, microscopía electrónica de transmisión, cultivo directo y tecnologías de secuenciación de alto rendimiento. También se analizaron muestras de humor acuoso de cuatro especies: rata, conejo, cerdo y macaco, y se confirmó la existencia de una microbiota intraocular. Estas observaciones plantean la intrigante cuestión de cómo entran los microbios en el ojo (Figura 1) (5).

Por otro lado, la disbiosis intestinal también se ha visto implicada en varias enfermedades humanas, tanto en modelos animales como en estudios en humanos. La colitis por *C. difficile* es sólo un ejemplo de disbiosis patógena. En muchas enfermedades, se han detectado firmas específicas junto con alteraciones generales en la abundancia de bacterias patológicas y comensales. Además, existe una relación entre la inflamación sistémica y la disbiosis, en la que la disbiosis potencia la inflamación, que a su vez potencia más disbiosis (6). En este sentido, los modelos humanos y animales demuestran

una disminución de Bacteroidetes y un aumento de Firmicutes en humanos y microorganismos obesos en comparación con los controles no obesos. Aunque los Firmicutes producen AGCC beneficiosos, un aumento de la proporción de Firmicutes frente a Bacteroidetes podría favorecer la adiposidad al aumentar la capacidad del organismo para cosechar energía, lo que favorece la adipogénesis y activa la gluconeogénesis intestinal a través de los AGCC. Curiosamente, cuando se sometió a los ratones a una dieta baja en calorías, el microbioma también cambió, demostrando una mayor abundancia de Bacteroidetes (6).

Figura 1. Ilustración animada del "eje intestino-ojo".



Nota: La disbiosis de la microbiota intestinal o la alteración de la barrera intestinal pueden dar lugar a la translocación de las bacterias intestinales y/o sus metabolitos al sistema circulatorio y linfático, y repercutir aún más en el ojo, que se encuentra alejado del intestino (5).

Adicionalmente, en los modelos animales se observó que los diabéticos tenían un mayor número de *Bacteroides* en comparación con los resistentes a la diabetes. Esto es similar a los humanos con diabetes no insulino dependiente e insulino dependiente, que mostraron una mayor abundancia de *Bacteroidetes* en comparación con los no diabéticos. Además, se observó una menor abundancia general de *Firmicutes* en diabéticos en comparación con no diabéticos del mismo sexo y edad similar. Aunque la diabetes y la obesidad están relacionadas clínicamente, es posible que los diabéticos presenten una menor sensibilidad a la insulina debido a unos niveles más bajos de AGCC, que a su vez son secundarios a unos niveles más bajos de bacterias productoras de AGCC (6).

Por otro lado, se observó que las personas con artritis reumatoide (AR) tenían una menor abundancia de comensales comunes como *Bifidobacteria* y *Bacteroides* en comparación con las personas sin artritis. Además, se observó una mayor abundancia de *Prevotella copri* en la AR. Se encontró reactividad de anticuerpos IgG o IgA con *P. copri* en 41 de 127 pacientes con AR; sin embargo, esta respuesta rara vez se encontró en pacientes con otros tipos de artritis o controles (6). De otro modo, dos especies bacterianas, *Helicobacter pylori* y *Fusobacterium nucleatum*, se han asociado con muchos tipos de cáncer, incluidos los cánceres intestinales. También se ha demostrado que el *H. pylori* está estrechamente relacionado con los tumores oculares, concretamente con el linfoma del tejido linfoide asociado a la mucosa conjuntival. Otras bacterias también se han relacionado con el desarrollo de linfomas, como *Chlamydiapsittaci*, que se ha asociado con el linfoma ocular de células B de la zona marginal anexial. Además, *Propionobacterium acnes* se ha relacionado con el cáncer de próstata. Un posible mecanismo que los relaciona es que *P. acnes* induce la señalización de la ciclooxigenasa-2 (COX2), que puede dar lugar a una proliferación celular aberrante.

En general, es probable que la relación entre el cáncer y el microbioma se base en múltiples mecanismos, como los factores de virulencia bacteriana, el metabolismo microbiano, la modulación de las defensas del huésped y la destrucción inmunitaria, el estrés oxidativo y la inflamación (6). Anteriormente se discutió la evidencia relacionada con el microbioma intestinal y enfermedades sistémicas, ahora es importante hacer un análisis de la información encontrada en relación al microbioma de la superficie ocular y su relación con las patologías oculares. En este sentido y aunque la disbiosis del microbioma de la superficie ocular no se ha definido tan bien debido a la escasez de estudios sobre lo que constituye un microbioma de superficie ocular (MSO) "normal", se ha observado que varias afecciones están asociadas a alteraciones del MSO (6). Muchos estudios se han centrado en el uso de lentes de contacto, ya que es uno de los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de úlceras acorneales, siendo *Pseudomonas aeruginosa* responsable de aproximadamente la mitad de todas las infecciones. Un estudio reveló que el microbioma conjuntival de los usuarios adultos de lentes de contacto era más similar al de la piel ocular que el de los no usuarios de lentes de contacto, con una mayor abundancia relativa de patógenos oportunistas como *Pseudomonas*, *Acinetobacter* y *Methylobacterium*.

Algunas hipótesis para este hallazgo incluyen que los lentes de contacto pueden desempeñar un papel importante en la transferencia de bacterias de la piel al ojo, que los lentes seleccionan una composición bacteriana más parecida a la de la piel o que los lentes alteran la barrera de la superficie ocular y permiten la migración de bacterias. En otro estudio se observó que las bacterias grampositivas se distribuían de forma diferencial en los usuarios de lentes de contacto, con una mayor carga en los márgenes del párpado inferior en comparación con la conjuntiva bulbar superior. Además, se ha demostrado que el ojo rojo inducido por lentes de contacto tiene una relación positiva con la contaminación por bacterias gramnegativas como *Haemophilus influenzae* en un estudio prospectivo

longitudinal de 330 nuevos usuarios de lentes de contacto de uso prolongado, ya que *H. influenzae* se aisló con mayor frecuencia de pacientes que desarrollaron ojo rojo asociado a lentes de contacto e infiltrados sintomáticos en comparación con los que no presentaban cambios en la superficie ocular. Otro estudio demostró que los pacientes con cultivo positivo de bacterias gramnegativas cultivadas en placas de cultivo de agar chocolate tenían cinco veces más probabilidades de desarrollar ojo rojo agudo inducido por lentes de contacto que las personas con cultivo negativo. En conjunto, estos datos sugieren que el MSO se altera con el uso de lentes de contacto y que esta alteración puede ser uno de los factores de riesgo para el desarrollo de infecciones (6).

Otros estudios se han centrado en afecciones como la blefaritis y el ojo seco. En un estudio se observó un aumento de la abundancia de *Staphylococcus*, *Streptophyta*, *Corynebacterium* y *Enhydrobacter*, y una disminución de *Propionibacterium* en pacientes con blefaritis (definida por los hallazgos clínicos en el examen con lámpara de hendidura, como eritema conjuntival del borde del párpado o tarsal, hiperemia conjuntival bulbar, telangiectasia, engrosamiento o irregularidad de los márgenes del párpado, o inclusiones en el orificio de la glándula de Meibomio) en comparación con los controles sanos sin blefaritis. Estos resultados difieren de los de Watters et al., que se centraron en individuos con disfunción de la glándula de Meibomio (DGM) (definida como presencia de obstrucción del conducto terminal, engrosamiento del margen del párpado, hiperemia bulbar, telangiectasia y/o secreciones de la glándula de Meibomio alteradas, clasificadas en una escala compuesta de gravedad de tres puntos). En este último estudio, los individuos sin DGM tenían la mayor abundancia de *Staphylococcus* y los casos con DGM moderada-grave tenían la menor abundancia. Los autores también demostraron que los individuos con DGM grave presentaban una mayor frecuencia de *P. acnes* recuperado de la superficie ocular.

La abundancia relativa de *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus coagulasa* negativo, *Corynebacterium* y *Propionibacterium* aumentó en individuos con ojo seco (definidos por sintomatología, tiempo de ruptura lagrimal <10 s y tinción combinada de fluoresceína y lisamina verde ≥ 3) en comparación con los controles. En otro estudio, las personas con ojo seco (cuestionario de McMonnies ≥ 14 , tiempo de ruptura de la lágrima ≤ 7 s y densidad reducida de células caliciformes en la citología de impresión) presentaban una mayor abundancia relativa de los patógenos potenciales *Rhodococcus* y *Klebsiella oxytoca* en comparación con los controles, así como una tendencia al aumento del recuento bacteriano y a la disminución del número de células caliciformes. En el síndrome de Stevens Johnson (SSJ), la frecuencia de un cultivo positivo fue significativamente mayor en los casos que en los controles sin SSJ (59% frente a 12,9%). El estafilococo coagulasa negativo fue el organismo más común recuperado tanto de los individuos con SSJ como de los controles; sin embargo, en los cultivos de los individuos con SSJ también crecieron *Enterobacter*, *Micrococcus* y *Streptococcus viridians*, que no se encontraron en los controles. Se ha descrito un hallazgo similar en un muestreo prospectivo no aleatorizado de la conjuntiva inferior en 41 ojos de 22 pacientes con SSJ. La frecuencia de positividad de los cultivos de pestañas fue superior a la comunicada históricamente en pacientes sanos. Además, en los cultivos crecieron bacterias patógenas como *Enterobacter*, *Serratia nonliquefaciens*, *Escherichia coli*, *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis* y *Haemophilus*. Aunque los trastornos de la superficie ocular representan un grupo complejo y heterogéneo de enfermedades, estos estudios sugieren que las alteraciones del MSO se observan en afecciones como el ojo seco y la blefaritis (6).

Un modelo animal de queratitis bacteriana con ratones C57BL/6 con opacidad corneal (B6-Co) criados para desarrollar queratitis de forma espontánea demostró que las especies predominantes que poblaban la superficie ocular en ojos con queratitis eran *Staphylococcus lentus*, *Pseudomonas*

aeruginosa y *Staphylococcus epidermidis* cuando los raspados corneales se sometieron a análisis de reacción en cadena de la polimerasa (PCR). En cambio, las muestras de ojos de control de ratones C57BL/6 dieron resultados negativos en la PCR. En otro modelo, se observó que los ratones Swiss Webster eran más susceptibles a la queratitis por *Pseudomonas aeruginosa* cuando se criaban en un entorno libre de gérmenes. En humanos, los hallazgos preliminares sugieren que el MSO estaba dominado por Proteobacterias en individuos sin queratitis, mientras que *Pseudomonas aeruginosa* era la especie dominante recuperada de la superficie ocular en el ojo afectado de individuos con queratitis. Estos estudios apoyan la teoría de que el MSO está alterado en estados patológicos de la superficie ocular, como la queratitis infecciosa (6). Por otro lado, cuando está causada por bacterias, el patógeno causante de la endoftalmitis postoperatoria puede identificarse mediante cultivo bacteriano en aproximadamente el 60% de los casos. Este hallazgo sugiere que componentes del microbioma distintos de las bacterias también desempeñan un papel importante en la fisiopatología de la enfermedad ocular (6). Zhou et al. también utilizaron la secuenciación del ADN para analizar el microbioma de la superficie ocular comparando ojos sanos con ojos con signos clínicos de tracoma (por ejemplo, triquiasis conjuntival cicatricial y posterior cicatrización corneal) en ausencia de infección detectable por *Chlamydia trachomatis*. El grupo analizó hisopos conjuntivales en Gambia de 105 individuos sanos y 115 individuos con signos clínicos de tracoma. Los principales componentes del microbioma sano fueron *Corynebacterium*, *Streptococcus*, *Propionibacterium*, *Bacillus*, *Staphylococcus* y *Ralstonia*. Tras ajustar los factores de confusión, no se observó que el tracoma afectara significativamente al microbioma en el estudio (7).

De otro modo, Graham et al. compararon el microbioma de 57 sujetos normales con el de 34 pacientes con ojo seco, utilizando ambos métodos basados en cultivos y secuenciación del ADN. Una vez más, demostraron que esta era capaz de identificar bacterias que el cultivo no podía. Las muestras

se obtuvieron con un hisopo estéril tras la instilación de anestesia tópica. Los autores no encontraron diferencias significativas en el microbioma de los dos grupos. Lee et al. Utilizaron la secuenciación del ADN para investigar las diferencias en el microbioma de siete personas con blefaritis y cuatro controles sanos. La blefaritis es una causa común de la enfermedad del ojo seco en la que hay una deficiencia de la capa lipídica de la película lagrimal, secundaria a la inflamación de los márgenes del párpado donde se produce este aspecto de la película lagrimal. Lee et al. descubrieron que *Propionibacterium*, *Staphylococcus*, *Streptophyta*, *Corynebacterium* y *Enhydrobacter* constituían una proporción significativa del microbioma de la superficie ocular, aunque no se informó de las abundancias relativas.

Además, en las personas con blefaritis, *Staphylococcus* era más abundante (como se había observado anteriormente en la flora cutánea de las personas con blefaritis) y *Propionibacterium* era menos abundante que en los controles sanos. Sin embargo, en lugar de tomar muestras únicamente de lágrimas, se instilaron gotas de solución salina en los ojos de los voluntarios, a los que se animó a parpadear antes de extraer el material lagrimal mediante tubos capilares. Como se ha indicado anteriormente, la secuenciación del ADN es capaz de detectar pequeñas cantidades de ADN y por lo tanto, aunque la solución salina era estéril, puede haber afectado a los resultados (7).

En el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), la flora normal puede resultar patógena debido a los cambios que se producen en la superficie ocular. Venugopal y colaboradores obtuvieron muestras de conjuntiva, con hisopos suaves, de 176 ojos de 88 pacientes con SJS y 124 ojos de 124 controles normales, y evaluaron los hisopos con métodos de cultivo tradicionales. Los estafilococos coagulasa negativos estaban presentes en ambos grupos, mientras que el *S. aureus* y las corinebacterias sólo estaban presentes en el grupo con SSJ. Entre los *S. aureus*, el 21% eran de la cepa resistente a la meticilina. Aunque la gran mayoría de los hisopos fueron positivos para un solo aislado, el 7,6%

mostraron doble positividad, entre los que se encontraban *S. viridans*, *Enterobacter* sp., *Micrococci*, *S. aureus*, difteroides y bacterias anaerobias portadoras de esporas (1).

De este mismo modo, un estudio piloto que abordó las modificaciones de la flora microbiana en pacientes con conjuntivitis alérgica en comparación con un grupo de control emparejado por edad y sexo descubrió que la flora microbiana de los pacientes alérgicos se caracterizaba por una mayor diversidad de especies. Los frotis conjuntivales de los pacientes alérgicos mostraron estafilococos coagulasa negativo, *S. aureus*, *S. viridans*, *S. pneumoniae*, *Streptococcus* alpha- emoliticus, *Haemophilus* y *Bacillus* grampositivos, mientras que el grupo de control sólo mostró estafilococos coagulasa negativo, *S. aureus*, *S. viridans* y *Bacillus* grampositivos (1).

III. Problema

El microbioma humano ha sido un tema de amplio interés de investigación debido a su estrecha relación con el sistema inmune y las consecuencias a nivel sistémico cuando existe un desequilibrio entre ambos, lo que puede originar o explicar diferentes procesos patológicos. Se ha documentado que se encuentra relacionado con enfermedades neurodegenerativas, metabólicas, cardiovasculares, oftalmológicas, entre otras.

Existen microbiomas en los diversos sistemas del cuerpo humano que tienen relación con el desarrollo de enfermedades oftalmológicas cuando se ve alterado su funcionamiento. La literatura hace énfasis en que el microbioma intestinal ha sido un campo de amplio estudio en por lo menos las últimas dos décadas, y se le ha atribuido asociación a la disbiosis intestinal con múltiples enfermedades metabólicas, neurodegenerativas e inflamatorias (3). Así mismo con enfermedades oculares que van desde alteraciones en la superficie ocular, hasta el compromiso del segmento anterior y posterior del ojo. Se menciona que estas alteraciones son producto de un aumento en la respuesta inflamatoria y un desbalance entre la respuesta inmune y autoinmune que conduce a destrucción de los tejidos en los órganos afectados, en este caso el globo ocular (4). Además es importante mencionar, que las patologías oculares también pueden tener relación directa con la alteración del microbioma ocular per se.

Por lo anterior, y la necesidad que existe de ampliar el conocimiento con respecto a las características de los diferentes microbiomas y su relación con el desarrollo de patologías oculares, se plantea la pregunta de investigación: ¿Cuál es la relación descrita en la literatura médica entre el microbioma y las patologías oculares en los últimos 10 años.

IV. Justificación

La asociación entre diversas patologías oculares y las alteraciones del microbioma humano o de la superficie ocular se han comenzado a dilucidar en los últimos años. Se ha visto que tanto la microbiota de la superficie ocular como la intestinal tienen ejes que las conectan con múltiples estructuras extra e intraoculares y así mismo, se han encontrado cambios en la microbiota en pacientes con algunas patologías del globo ocular que no se encuentran en pacientes sanos; Entre estas patologías se han descrito algunas de alto impacto clínico y otras de mal pronóstico como lo son algunas uveítis y la endoftalmitis, pero también se han observado enfermedades con alto impacto en la calidad de vida como son el ojo seco y las inflamaciones de los anexos oculares, por lo tanto, ampliar el conocimiento entre la relación microbiota/microbioma y patologías oculares puede llevarnos a mejorar las opciones terapéuticas que existen actualmente, entender mejor la fisiopatología de la misma y mejorar los desenlaces de una gran cantidad de pacientes.

Con la tecnología actual, es posible estudiar mejor los microorganismos que conforman la microbiota intestinal y de la superficie ocular, lo que también permite determinar cuáles modificaciones de la misma pueden relacionarse con enfermedad y cuáles no. Mediante la construcción de una revisión narrativa de la literatura será posible compilar y validar la evidencia y conocimiento actual de la asociación entre el microbioma y las enfermedades oculares con el fin de establecer los avances más importantes en esta área de investigación, obtener información que permita futuras investigaciones dirigidas a tratamientos que tengan en cuenta esta relación, estudios clínicos del tema con mayor homogeneidad y que permitan establecer mejores relaciones de causalidad.

V. Objetivos

1. Objetivo general

Describir la relación descrita en la literatura médica entre el microbioma y las patologías oculares durante los últimos 10 años.

2. Objetivos específicos:

- a. Caracterizar los diferentes estudios que describan una relación entre el microbioma y las enfermedades oculares
- b. Determinar qué enfermedades oculares están relacionadas con la alteración del microbioma.

VI. Propósitos

Esta investigación se realiza para encontrar por medio de una revisión sistemática de la literatura, bases científicas que permitan elaboración de conclusiones sobre cuál es la relación entre el microbioma y las enfermedades oculares.

VII. Metodología

1. Tipo de estudio

Esta investigación estuvo basada en una revisión sistemática de la literatura. El reporte de dicha revisión se llevó a cabo basado en la lista de verificación PRISMA. El protocolo de la presente revisión está bajo el dominio de los autores y no fue registrado en ninguna plataforma previo a su realización.

2. Población a estudio

Se desarrolló una estrategia de búsqueda en la base de datos electrónicas de MEDLINE a través de PUBMED. La estrategia de búsqueda incluyó (("Human Eye"[Mesh]) AND ("Microbiome"[Mesh])). Se llevó a cabo restricción en la búsqueda por fecha de publicación para publicaciones desde mayo de 2013 hasta abril de 2023. Se incluyeron artículos primarios publicados en español o inglés. Todos los artículos que se obtuvieron en la fase de búsqueda se guardaron en carpetas según la base de datos de la que se hayan obtenido, en el gestor bibliográfico Mendeley (8).

Se incluyeron los artículos primarios que cumplieron los siguientes criterios de inclusión: una revisión de literatura, una relación entre los dos conceptos principales a estudio y que presentara las patologías relacionadas con el microbioma. No se consideraron las memorias o los resúmenes de un evento científico, las cartas al editor, los comentarios y los editoriales.

Debido a la naturaleza de los estudios incluidos en esta revisión, no se considera que exista un sesgo de publicación o de selección que pueda afectar la evidencia acumulada.

3. Recolección de datos

Los procesos de selección de artículos mediante la revisión por título y resumen, y por texto completo y la extracción de datos fueron realizadas por dos revisores, en duplicado y de forma independiente. Previo a la selección de estudios, se realizaron ejercicios de calibración entre los revisores con el propósito de evaluar el acuerdo entre ellos. Adicionalmente, un revisor externo realizó, en muestras aleatorias de estudios que estaban siendo seleccionados, control de calidad en el proceso de selección para verificar si se estaban aplicando los criterios de selección correctamente. Para el proceso de selección de artículos se utilizó el software Rayyan (9).

VIII. Materiales y métodos

1. Recolección y extracción de datos

La extracción de datos se realizó a través de tablas estandarizadas. De cada artículo se extrajo información sobre las características generales de los estudios, los detalles de la búsqueda de estudios primarios, los métodos de análisis/síntesis de los resultados y el análisis de la relación a estudio.

2. Desenlaces

No se determinaron desenlaces previos al desarrollo del estudio debido a que se esperaba identificar toda la información posible, de los artículos que cumplieran con los criterios de inclusión.

3. Síntesis de datos

Se realizó una síntesis descriptiva y en formato tabular de los resultados para identificar los hallazgos.

IX. Plan de análisis

Se tomaron los artículos con la mayor evidencia disponible. Mediante una lectura profunda y crítica de los estudios, se procedió a la extracción de los datos de resultados de los artículos de manera independiente.

Mediante una tabla de Excel, se construyó un formato de recolección de datos en donde fueron incluidos los siguientes elementos: título del estudio, autor, año, tipo de estudio, fuente y patología relacionada.

X. Aspectos éticos

De acuerdo con la resolución número 8430 de 1993 del Ministerio de Salud para investigación de seres humanos en Colombia es una investigación sin riesgo, ya que es una revisión de la literatura y es un método de investigación documental retrospectivo y no se realiza ninguna intervención. Será utilizado solo con fines académicos para publicación en revistas médicas y reuniones académicas del gremio oftalmológico. Adicionalmente los autores no tienen ningún conflicto de interés por declarar. Los gastos incurridos para la realización de la presente revisión fueron asumidos por los autores.

XI. Cronograma

Tabla 1. Cronograma

Actividad	2023											
	Enero	febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio	Agosto	Septiembre	Octubre	Noviembre	Diciembre
Desarrollo del protocolo												
Retroalimentación del asesor												
Estrategias de búsqueda												
Tamizaje de los artículos												
Extracción de la información												
Construcción del manuscrito final												
Presentación trabajo de grado												

XII. Presupuesto

Tabla 2. Presupuesto

Rubro	Total
Personal	\$8.000.000
Equipos	\$3.000.000
Software	\$2.000.000
Materiales	\$500.000
Bases de datos	\$1.000.000
Publicaciones	\$4.000.000
Administrativos	-
Subtotal	\$18.500.000
Imprevistos	\$1.000.000
Edición y traducción	\$2.000.000
Total	\$21.500.000

XIII. Resultados

La búsqueda arrojó 580 registros de los cuales 40 textos completos fueron seleccionados como potencialmente relevantes después de hacer el tamizaje por título y abstract. Después de hacer la lectura por texto completo, se decantaron 22 registros que no se relacionaban con los tópicos de interés. Finalmente, se incluyeron 18 estudios que informaban de artículos de revisión, revisiones sistemáticas y libros. Las particularidades del proceso de tamizaje de los artículos se encuentran en el flujograma PRISMA de la figura 2.

Las características de los estudios se resumen en la tabla 3. Dicha tabla contempla los autores, el año de publicación, el título, país, tipo de estudio, las enfermedades relacionadas, el microorganismo reportado y los principales hallazgos. En resumen, esta revisión contempló 18 artículos que fueron publicados del 2016 hacia adelante. La mayor concentración de la publicación de los artículos relacionados con los tópicos de interés se encontró entre el 2021 y 2022 (8 artículos). Por otro lado, 10 artículos fueron publicados en Estados Unidos, 6 fueron publicados en Europa y 2 fueron publicados en Asia. En relación al tipo de estudio, cerca del 80% de los artículos fueron de revisión (14 artículos) mientras que solo se incluyeron 2 revisiones sistemáticas. En general, las patologías que mencionaron los artículos estuvieron relacionada con uveítis, ojo seco, disfunción de la glándula de meibomio, blefaritis, alergias oculares, síndrome de Stevens-Johnson, pterigión y laxitud del párpado, tracoma, linfoma conjuntival y diabetes. Finalmente, los microorganismos más comúnmente encontrados en los artículos estuvieron mediados por *Pseudomonas*, *Staphylococcus* y *Streptococcus*.

Tabla 3. Características de los estudios incluidos en el estudio.

Autor	Año	Título	País	Tipo de estudio	Enfermedades relacionadas con el microbioma	Microorganismos reportados	Hallazgos principales
Okonkwo et al (7)	2020	Next-Generation Sequencing of the Ocular Surface Microbiome: In Health, Contact Lens Wear, Diabetes, Trachoma, and Dry Eye	Reino Unido	Revisión de alcance	Diabetes, ojo seco, blefaritis y tracoma.	<i>Pseudomonas</i> , <i>Neisseria</i> , <i>Acinetobacter</i> , <i>Actinomyces</i> , <i>Aquabacterium</i> , <i>Bradyrhizobium</i> , <i>Corynebacterium</i> , <i>Sphingomonas</i> , <i>Staphylococcus</i> , and <i>Streptococcus</i> .	Existe una probabilidad significativa de que haya al menos un microbioma de superficie ocular transitorio, con <i>Acinetobacter</i> , <i>Corynebacterium</i> , <i>Propionibacterium</i> , <i>Staphylococcus</i> y <i>Streptococcus</i> detectados en al menos 7 de 11 estudios.
Aragona et al (1)	2021	The ocular microbiome and microbiota and their effects on ocular surface pathophysiology and disorders	Europa	Artículo de revisión	Ojo seco, disfunción de la glándula de meibomio, blefaritis, alergias oculares, síndrome de Stevens-Johnson, pterigión y laxitud del párpado, tracoma, linfoma conjuntival y diabetes.	<i>Staphylococcus</i> , <i>Corynebacterium</i> , <i>Streptococcus</i> , and <i>Propionibacterium</i> sp, <i>Haemophilus</i> spp <i>Neisseria</i> spp, <i>Pseudomonas</i> spp .	la flora ocular parece desempeñar un papel importante en la regulación de la función del sistema de superficie ocular. Por ello, es de suma importancia conocer con precisión su composición real.
Xue et al (5)	2021	Microbiota and Ocular Diseases	China	Artículo de revisión	Uveítis autoinmune, degeneración macular, glaucoma y otros desordenes oculares	<i>Anaerotruncus</i> and <i>Oscillibacter</i> and the species <i>Ruminococcus torques</i> and <i>Eubacterium ventriosum</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Staphylococcus</i> , <i>Corynebacterium</i> , and	La microbiota intestinal es tan importante que determina el desarrollo normal y la homeostasis de los mamíferos, lo que puede afectar a la salud ocular.

						<i>Sphingomonas</i>	
Napolitano et al (10)	2021	Influence of gut microbiota on eye diseases: an overview	Italia	Artículo de revisión	Uveítis, ojo seco, degeneración macular y glaucoma	Lactobacillus and Bifidobacterium species	Los estudios que presentamos aquí demuestran que la microbiota ocular y extraocular está relacionada con algunas enfermedades oftálmicas. Estos estudios confirman la presencia de un eje intestino-ojo, infecciones oculares y afecciones inflamatorias.
Zysset et al (4)	2023	The role of the gut microbiome in eye diseases	Suiza	Artículo de revisión	Degeneración macular, oclusión de la arteria retinal, corioretinopatía y uveítis.	<i>Bacteroides, Prevotella and Ruminococcus</i>	La existencia del microbioma intestinal es ahora un conocimiento bien establecido y se han demostrado asociaciones entre la disbiosis intestinal y las enfermedades oculares. Se supone que los metabolitos derivados del microbioma, como la TMAO y los AGCC, intervienen en la patogénesis actuando como mediadores entre el microbioma intestinal y el sistema inmunitario intestinal.
Bringer et al (11)	2022	The gut microbiota in retinal diseases	Francia	Artículo de revisión	Retinopatías	<i>Bacteroides, Actinobacteria, Firmicutes.</i>	Se ha hecho evidente que la fisiología de la retina está bajo la influencia de la microbiota intestinal. De hecho, aunque se necesitan más datos, los estudios en

							humanos sugieren que la disbiosis está asociada a las retinopatías. Además, las pruebas acumuladas en modelos animales indican que la microbiota intestinal influye en la fisiología de la retina y en su estado de salud.
Donabedian et al (12)	2022	Gut Microbes and Eye Disease	Estados Unidos	Artículo de revisión	Uveítis autoinmune, retinopatía diabética, degeneración macular y glaucoma de ángulo abierto	<i>Faecalibacterium, Bacteroides, Clostridium, and Lachnospira</i>	Ahora, la investigación sobre la microbiota intestinal y la salud ocular se enfrenta a una perspectiva apasionante. Se han descubierto muchas conexiones entre la microbiota intestinal y varias enfermedades oculares crónicas, pero aún queda mucho trabajo por hacer para dilucidar estas conexiones con mayor especificidad y certeza.
Cavuoto et al (6)	2019	Relationship between the microbiome and ocular health	Estados Unidos	Artículo de revisión	Ojo seco, uveítis, retinopatía diabética, degeneración macular, glaucoma e infecciones oculares	<i>Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter, and Methylobacterium, Staphylococcus, Streptophyta, Corynebacterium, and Enhydrobacter, and a decrease of Propionibacterium</i>	Estos estudios confirman la existencia de un eje intestino-ojo, que vincula estrechamente las alteraciones de los microbiomas intestinal y ocular con estados patológicos como las enfermedades infecciosas e inflamatorias.
Baim et al (13)	2019	The microbiome and ophthalmic disease	Estados Unidos	Artículo de revisión	Uveítis autoinmune, degeneración macular, glaucoma de	<i>Propionibacterium spp., and Corynebacterium spp</i>	Aún quedan muchos interrogantes sobre las posibles repercusiones de

					ángulo abierto y otras condiciones		la investigación del microbioma en el diagnóstico, el tratamiento y la prevención de las enfermedades oftálmicas. A la luz de los hallazgos actuales, sugerimos direcciones para futuros estudios a medida que esta apasionante área de investigación continúa expandiéndose.
Nadeem et al (14)	2022	Gut microbiome and retinal diseases: an updated review	Estados Unidos	Artículo de revisión	Degeneración macular y retinopatías	<i>Bifidobacterium from Actino-bacter phyla, Alistipes of the Bacteroidetes phylum, Veillonellaceae and Streptococcaceae of the Firmicutes phylum, and enrichment of Burkholderiaceae of the Proteobacteria phylum and Akkermanisa of the Verru-comicrobia phylum</i>	Las pruebas que demuestran la importancia del microbioma intestinal en las enfermedades de la retina se han acumulado en la última década, pero la comprensión del eje intestino-retina se encuentra en una fase incipiente.
Thakur et al (15)	2022	Gut Microbiome and Its Influence On Ocular Surface and Ocular Surface Diseases	Estados Unidos	Artículo de revisión	Enfermedades inflamatorias del ojo	<i>Staphylococci, Pseudomonas aeruginosa, and S. aureus</i>	Muchos estudios han demostrado que el microbioma intestinal influye en la superficie ocular y en las enfermedades de la superficie ocular, en particular en el síndrome del ojo seco.

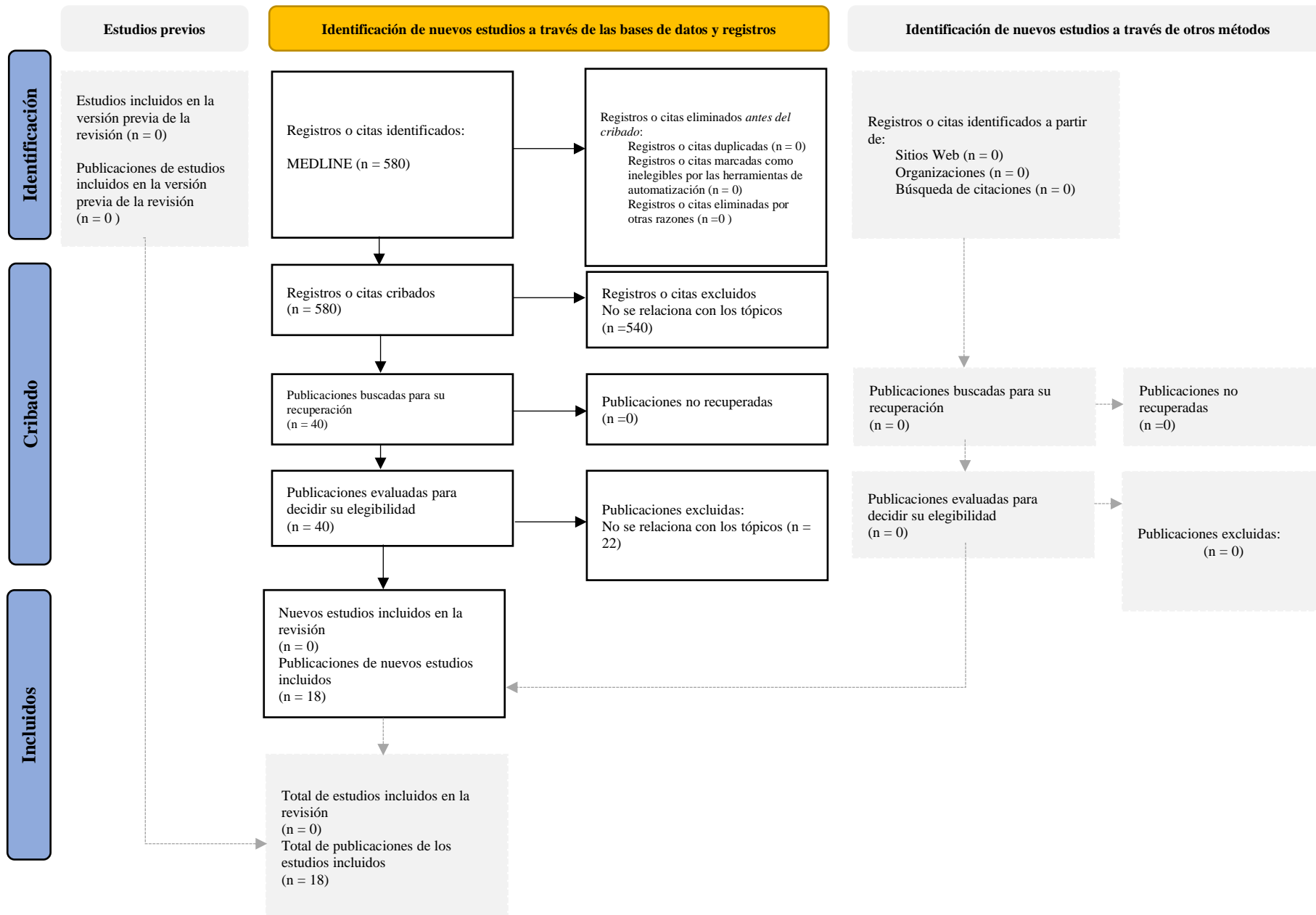
Lu et al (16)	2016	Human Microbiota and Ophthalmic Disease	Estados Unidos	Artículo de revisión	Síndrome de Ojo Seco, Conjuntivitis crónica, y enfermedades inflamatorias del ojo.	<i>Pseudomonas</i> , <i>Propionibacterium</i> , <i>Bradyrhizobium</i> , <i>Corynebacterium</i> , <i>Acinetobacter</i> , <i>Brevundimonas</i> , <i>Staphylococci</i> , <i>Aquabacterium</i> , <i>Sphingomonas</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>Streptophyta</i> , and <i>Methylobacterium</i>	Los avances en la secuenciación de nueva generación y las herramientas bioinformáticas han puesto de manifiesto la existencia de una amplia y diversa comunidad microbiana en la córnea y la conjuntiva humanas. Los géneros más abundantes en la microbiota de la superficie ocular, identificados mediante secuenciación del ARNr 16S, fueron <i>Pseudomonas</i> , <i>Bradyrhizobium</i> , <i>Propionibacterium</i> , <i>Acinetobacter</i> y <i>Corynebacterium</i> .
Shijavi et al (17)	2021	A systematic review of gut microbiome and ocular inflammatory diseases: Are they associated?	India	Revisión sistemática	Queratitis bacteriana, queratitis fúngica, degeneración macular y enfermedades oculares mucosas.	<i>Lachnospira (Ai)</i> , <i>Ruminococcus (Pr)</i> , <i>Bacteroides (Pr)</i> , <i>Dialister (Ai)</i> , <i>Dorea (Ai)</i> , <i>Blautia (Ai)</i> , <i>Clostridium Ai)</i> , <i>Coprococcus (Ai)</i> , <i>Bifidobacterium adolescentis (Pr)</i> , <i>Oscillospira (Pr)</i> , <i>Odoribacter (Ai)</i> , <i>Veillonella dispar (Pr)</i> , <i>Faecalibacterium prausnitzii (Ai)</i> , <i>Akkermansia</i>	Los estudios sobre el microbioma intestinal han demostrado la existencia de una asociación entre éste y las enfermedades oculares, pero el futuro de los estudios sobre el microbioma estaría en la causa o el efecto.

						<i>muciniphila (Ai), Mitsuokella (Ai), Magasphaera (Ai), Roseburia (Ai)</i>	
Rowan et al (18)	2018	The Role of Microbiota in Retinal Disease	Estados Unidos	Capítulo de Libro	Uveítis, retinopatía diabética, glaucoma y degeneración macular	Propionibacterium sp (P. acnes), Corynebacterium sp, S. aureus, Streptococcus sp, Micrococcus sp, Bacillus sp, and Lactobacillus sp	Basándose en que el microbioma intestinal se relaciona con enfermedades de la retina como la retinopatía diabética y la degeneración macular asociada a la edad, proponemos que también existe un eje intestino-retina y que la modulación del microbioma intestinal a través de la dieta, los probióticos o los antibióticos influirá en el desarrollo de enfermedades de la retina.
Lin et al (19)	2018	The role of the intestinal microbiome in ocular inflammatory disease	Estados Unidos	Artículo de revisión	Uveítis, degeneración macular y enfermedad inflamatoria ocular	<i>Coprococcus, Dorea, Adlecreutzia and Desulfovibrio</i>	Existen datos significativos que apoyan el tremendo impacto de la disbiosis intestinal en enfermedades extraintestinales inmunomediadas, incluyendo la uveítis y, potencialmente, la degeneración macular asociada a la edad.
Li et al (20)	2020	Ocular Microbiota and Intraocular Inflammation	China	Revisión Sistemática	Uveítis, ojo seco, disfunción de las glándulas de meibomio, blefaritis y Síndrome de Sjogren	<i>Staphylococcus, Streptococcus, Propionibacterium, Diphtheroid bacteria and</i>	Los comensales son una gran fuente de antígenos intrínsecos que el sistema inmunitario detecta continuamente, pero que normalmente no provocan

						<i>Micrococcus, Haemophilus, Neisseria, Pseudomonas.</i>	inflamación. Desde el descubrimiento de la microbiota de la superficie ocular, muchos investigadores han estudiado sus interacciones con la inmunidad innata de la superficie ocular.
Kugadas et al (21)	2016	Impact of Microbiome on Ocular Health	Estados Unidos	Artículo de revisión	NA	Propionibacterium sp (P. acnes), Corynebacterium sp, S. aureus, Streptococcus sp, Micrococcus sp, Bacillus sp, and Lactobacillus sp	Se están acumulando nuevos datos que ponen de manifiesto el impacto de la microbiota en el fomento de la activación del sistema inmunitario y en el mantenimiento de la homeostasis. Comprender cómo los comensales gobiernan la activación inmunitaria innata y adaptativa nos permitirá producir vacunas mejoradas para luchar contra las enfermedades infecciosas y encontrar estrategias alternativas para combatir los estados autoinmunitarios.
Lin et al (22)	2019	Importance of the intestinal microbiota in ocular inflammatory diseases: A review	Estados Unidos	Artículo de revisión	Uveítis y degeneración macular.	<i>Clostridia and Bacteroides fragilis, Prevotellaceae and Lachnospiraceae.</i>	Cada vez son más las publicaciones que apuntan al impacto que tienen las alteraciones de la microbiota intestinal en la uveítis no infecciosa y la degeneración macular asociada a la edad. En ambas enfermedades, la

							microbiota intestinal representa la intersección potencial entre el riesgo genético y los factores ambientales que contribuyen a la enfermedad.
--	--	--	--	--	--	--	---

Figura 2. Diagrama de flujo de las revisiones sistemáticas incluidas (PRISMA).



XIV. Discusión

Actualmente es un momento importante de la investigación sobre microbiomas, tanto en el ámbito de la oftalmología como en otros. Gracias al perfeccionamiento de las técnicas experimentales en la última década, los investigadores han podido caracterizar la composición y la función de las microbiotas con un nivel de detalle cada vez mayor. Los nuevos ensayos y métodos bioinformáticos permiten a los investigadores analizar las interacciones huésped-microbiota a niveles más profundos, y los estudios longitudinales a gran escala permiten hacer afirmaciones más sólidas sobre la influencia de las microbiotas en la patogénesis. Los ensayos clínicos han sido cruciales a medida que los investigadores exploran las microbiotas como biomarcadores potenciales y comprueban las hipótesis sobre la manipulación de las microbiotas para prevenir o tratar enfermedades (13).

Existen evidencias significativas que sugieren que las bacterias capaces de causar infecciones que amenazan la visión pueden residir en una superficie ocular sana. Además, es probable que las enfermedades de la superficie ocular, como el ojo seco y la blefaritis, puedan alterar el delicado equilibrio del microbioma. Tanto en los usuarios de lentes de contacto como en los que no lo son, el tratamiento del ojo seco y la blefaritis, incluso mientras el paciente está asintomático, puede ayudar a reducir el riesgo de infección. Si estas afecciones se consideran graves, es necesario tratamiento para garantizar que se mantenga la barrera epitelial (6,23).

Como se evidencio en los resultados anteriormente presentados, el microbioma intestinal guarda una estrecha relación con la fisiopatología de ciertas enfermedades, particularmente con las enfermedades oftálmicas. En este sentido, las investigaciones actuales muestran que el microbioma de la superficie ocular puede ser más complejo de lo que se pensaba. Aunque en estudios anteriores no estaban presentes en cantidades lo suficientemente elevadas como para cultivarlas de forma fiable o consistente, estas bacterias pueden detectarse (13). Las bacterias que antes se creía que sólo estaban

presentes durante la patología ocular se están detectando en la superficie ocular en condiciones fisiológicas sanas.

Tal y como se revisó, se han hecho muchos descubrimientos provisionales sobre el papel que las microbiotas pueden desempeñar en las enfermedades oftálmicas. No obstante, en comparación con otros campos, los investigadores en oftalmología acaban de empezar a estudiar el microbioma. Un reto clave para los investigadores en oftalmología será aprovechar los métodos del campo más amplio de la investigación del microbioma. Las medidas funcionales son especialmente importantes para estudiar la superficie ocular: dadas las tensiones antimicrobianas que existen en este lugar, estas técnicas pueden ayudar a establecer si los organismos están presentes de forma transitoria y se inactivan rápidamente o si persisten y forman comunidades estables y activas. Al estudiar cualquier localización -ocular o extraocular-, las medidas funcionales pueden ayudar a aclarar cómo contribuyen los metabolitos microbianos y otros subproductos a la biología del huésped. Los modelos animales gnotobióticos también han sido herramientas importantes en la investigación del microbioma, aunque actualmente los investigadores oftalmológicos no los utilizan lo suficiente. Al explorar nuevas técnicas experimentales, los investigadores en oftalmología continuarán construyendo una base de ciencia básica e investigación observacional que podría apoyar el diseño de ensayos clínicos a mayor escala (13).

Además de las condiciones que se han investigado hasta ahora, es posible que muchas otras enfermedades oftálmicas puedan estar asociadas con cambios en el microbioma ocular y extraocular. También hay muchas intervenciones oftálmicas que pueden afectar a la microbiota ocular superficial, pero que no se han estudiado. Será importante que los futuros investigadores caractericen las respuestas de la microbiota de la superficie ocular a estas y otras terapias oftálmicas comunes. Por último, los informes no confirmados de que se han detectado bacterias intraoculares en pacientes con glaucoma. Aunque es prematuro inferir la existencia de una microbiota intraocular distinta a partir de estos

informes, su confirmación plantearía más preguntas sobre los mecanismos de entrada y la importancia patogénica de estos organismos. El trabajo que aquí se expone aporta argumentos convincentes de que las microbiotas oculares y extraoculares contribuyen a patologías oftálmicas comunes; aunque los mecanismos de estas asociaciones apenas están saliendo a la luz, se han sentado las bases para la futura exploración de la importancia diagnóstica, terapéutica y preventiva de las comunidades microbianas. El progreso continuado en este campo puede conducir a una nueva era en oftalmología, al proporcionar nuevas formas de comprender y tratar las enfermedades oftálmicas.

Por otro lado, es importante mencionar el papel de los probióticos y prebióticos en el eje ojo intestino boca. La modificación de la composición del intestino mediante la normalización de su microbiota se ha planteado como una solución para el tratamiento de la disbiosis intestinal y puede allanar el camino a nuevos enfoques terapéuticos para tratar y gestionar diversas enfermedades en distintas partes del cuerpo humano, incluido el ojo. En este sentido, existen tres métodos habituales para alterar la microbiota intestinal. Uno es el trasplante de microbiota fecal, otro es la aplicación de probióticos (microorganismos potencialmente beneficiosos) y el tercero es la aplicación de prebióticos (para potenciar poblaciones específicas de microorganismos) (24). En relación a los últimos dos, los probióticos y los prebióticos se han estudiado como una forma de mejorar la composición del microbioma intestinal y los metabolitos descendentes en enfermedades asociadas con el ojo. En cuanto a los probióticos, se sabe que inhibe bacterias patogénicas al disminuir el pH luminal, la adherencia y la subsecuente invasión epitelial y al aumentar las proteínas bactericidas, la resistencia a la colonización y las beta defensinas (25,26). Adicionalmente, mejora la función epitelial al disminuir la apoptosis celular y aumentar la AGCC(n-butirato), la recuperación epitelial, la mucina, la integridad de la barrera y la HSP (Heat shock proteins, por su siglas en inglés) (25,26). Y por último, aumenta la inmunomodulación al disminuir las TNF, IL-12, NFkB y la proliferación de células T y al aumentar la

IL-10, TGF, apoptosis celular TH1 y la sIgA (25,26). Por otro lado, un ensayo clínico prospectivo evaluó la eficacia de los prebióticos en la prevención de los síntomas y signos de enfermedad injerto huésped. Se administraron diariamente suplementos prebióticos que contenían almidón resistente, glutamina, fibra y oligosacáridos a 43 individuos antes de su trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas hasta 28 días después del trasplante, mientras que 142 individuos no recibieron prebióticos antes de su trasplante (27). En general, los prebióticos redujeron la incidencia de enfermedad injerto huésped de todos los grados 100 días después del trasplante (53% frente a 73%; $p=0,004$).

Además, los efectos de los prebióticos y los probióticos en el ojo seco se han evaluado en modelos animales. Un estudio descubrió que los ratones con enfermedad injerto huésped aguda tenían niveles significativamente reducidos del AGCC butirato en sus células epiteliales intestinales en comparación con los controles. La reposición de los niveles de butirato mediante la administración directa de butirato como prebiótico o mediante el suministro de cepas de Clostridia productoras de butirato como probiótico mejoró significativamente la integridad de la unión de las células epiteliales intestinales, disminuyó su apoptosis y redujo la gravedad de la enfermedad injerto huésped aguda en ratones (24). En general, los efectos modificadores de la enfermedad de los prebióticos y los probióticos podrían deberse a sus propiedades antiinflamatorias. En un estudio aleatorizado a doble ciego realizado en Irlanda, se comparó a 27 voluntarios sanos que recibieron prebióticos que contenían Bifidobacterium infantis con 12 voluntarios sanos que recibieron un placebo (27). El grupo que recibió prebióticos mostró un aumento de la IL-10, una citocina antiinflamatoria, y un mayor número de células Foxp3+CD4+T, importantes actores en la tolerancia inmunitaria de la mucosa, en la sangre periférica. Este estudio sugiere que el B. infantis produce respuestas inmunorreguladoras, lo que pone de relieve su potencial beneficio para las personas con enfermedades inflamatorias. Estos resultados podrían aplicarse a personas con ojo seco inmunomediado y se podrían configurar como una terapia

prometedora en el futuro; sin embargo, existe una brecha en el conocimiento por cerrar. Los probióticos al proporcionar componentes microbianos con funciones beneficiosas ya mencionadas, y los prebióticos al potenciar la proliferación de microbios beneficiosos pone de manifiesto la aplicabilidad del *Lactobacillus* para disminuir la capacidad de los microbios intestinales para formar cartuchos extracelulares de neutrófilos y del *Bacteroides fragilis*, que produce un polisacárido bacteriano capsular que puede proteger frente a enfermedades autoinmunes (6). En este sentido, se podrían plantear como benéficos para procesos como las conjuntivitis alérgicas e infecciosas así como en la retinopatía diabética, uveítis , degeneración macular y otros aún pendientes por investigar a más profundidad.

En relación a las limitaciones del presente estudio es importante tener en cuenta que el método de extracción de la literatura ha sido la revisión narrativa, lo que representa dos debilidades básicas. En primer lugar, no hay norma sobre cómo conseguir los datos primarios, cómo integrar los resultados; lo que prima es el criterio subjetivo del revisor. En segundo lugar, el revisor narrativo no sintetiza cuantitativamente los datos hallados en las distintas publicaciones, por tanto, estas revisiones son muy susceptibles a imprecisiones y sesgos. Por otro lado se presenta que la inclusión de estudios con calidad metodológica aceptable no asegura la minimización de hipotéticos sesgos, la revisión sistemática producirá resultados que no serán acordes con la realidad (se debe recordar que los artículos son los individuos a estudio. Es decir, en el análisis, la cantidad total de artículos es el tamaño de la muestra).

Cuando los estudios primarios son ensayos clínicos, se ha de tener en consideración que una asignación aleatoria incorrecta o sin ocultación de la secuencia, un enmascaramiento incorrecto y la pérdida de sujetos que lleve a evaluar una población final diferente de la asignada, perturbarán notablemente los resultados; existe además el problema de la interpretación de los resultados, que ha de ser cautelosa, entre otras cosas, debido a la heterogeneidad de los estudios primarios, no solo en términos de diferentes tipos de diseños utilizados, sino también con relación a la diversidad de la calidad

metodológica de estos. Por otra parte, las revisiones sistemáticas y el metaanálisis son herramientas metodológicas, que requieren conocimientos, práctica y experiencia en los métodos de búsqueda y revisión, así como en la conducción, aplicación e interpretación de los resultados obtenidos. En los últimos años, se ha producido un gran aumento de revisiones sistemáticas en todos los ámbitos de la práctica clínica; sin embargo, la investigación respecto de la calidad de las revisiones sistemáticas ha demostrado que no todas son verdaderamente sistemáticas, la calidad metodológica es variable, presentan evidentes sesgos. En otras palabras, así como las revisiones sistemáticas han aportado a la jerarquización y resumen del conocimiento en una serie de situaciones, también es justo mencionar que en las bases de datos de revistas biomédicas existen numerosos ejemplos de revisiones sistemáticas de mala calidad, tanto en lo metodológico como en lo temático, que sirven más de confusión que ayuda al clínico.

XV. Conclusiones

Los estudios sobre el microbioma intestinal han demostrado la existencia de una asociación entre éste y las enfermedades oculares y, sin embargo, el futuro de los estudios sobre el microbioma sería de causa o efecto. Las bacterias que antes se creía que sólo estaban presentes durante la patología ocular se están detectando en la superficie ocular en condiciones fisiológicas saludables. El microbioma de la superficie ocular sana descrito puede diferir en la literatura debido a grandes variaciones metodológicas. También es posible que existan variaciones geográficas debidas al entorno. Además, todos los artículos analizados mostraron que había cierta variación de persona a persona en sus muestras. Es necesario seguir investigando con experimentos sólidos y bien controlados para cuantificar las bacterias del microbioma de la superficie ocular en estados fisiológicos y fisiopatológicos.

La investigación del microbioma en cualquier entorno, y más aún en el entorno bacteriológico de la superficie ocular, es más difícil que en el intestino o la piel, ya que es más probable que la contaminación afecte a los resultados. La mayor parte de los trabajos son retrospectivos y, en los primeros años de desarrollo del campo, hay que tener cuidado de no confundir correlación con causalidad a la hora de extraer conclusiones. Al tratarse de una superficie mucosa externa, pueden existir cambios temporales que deben tenerse en cuenta. Sin embargo, gran parte de la patología tiene factores ambientales que desempeñan un papel en su patogénesis. Con un mayor conocimiento, pueden identificarse nuevos agentes terapéuticos para tratar y prevenir la infección y la inflamación de la superficie ocular. Un mayor conocimiento en esta área puede tener un amplio impacto en la práctica de las lentes de contacto. El microbioma de la superficie ocular es un tema interesante y complejo de investigar; sin embargo, para minimizar el riesgo de infecciones de la superficie ocular, es probable que sea necesario conocerlo mejor y comprender su papel en la homeostasis de la superficie ocular.

Sin embargo, la importancia del microbioma en relación con la salud ocular se apreciaría aún más si se abordara lo siguiente: (i) Establecer una conexión entre los microbiomas intestinal y ocular. (ii) Llevar a cabo estudios longitudinales para definir la dinámica del microbioma ocular en relación con la gravedad de la enfermedad. (iii) Realizar estudios en parientes cercanos para confirmar los cambios. (iv) Comprender el mecanismo por el cual el microbioma intestinal influye en una enfermedad a través de metabolitos, moléculas inflamatorias y citoquinas, abriendo así un esfuerzo coordinado entre microbiomas y metabolómica. (v) Utilizar modelos animales como el ratón y el pez cebra para estudiar el mecanismo molecular subyacente a la enfermedad.

Referencias

1. Aragona P, Baudouin C, Benitez del Castillo JM, Messmer E, Barabino S, Merayo-Llodes J, et al. The ocular microbiome and microbiota and their effects on ocular surface pathophysiology and disorders. *Surv Ophthalmol* [Internet]. 2021;66(6):907–25. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2021.03.010>
2. Korecka A, Arulampalam V. The gut microbiome: scourge, sentinel or spectator? *J Oral Microbiol*. 2012;4.
3. Manos J. The human microbiome in disease and pathology. *APMIS*. 2022 Dec;130(12):690–705.
4. Zysset-Burri DC, Morandi S, Herzog EL, Berger LE, Zinkernagel MS. The role of the gut microbiome in eye diseases. *Prog Retin Eye Res* [Internet]. 2023;92(August 2022):101117. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2022.101117>
5. Xue W, Li JJ, Zou Y, Zou B, Wei L. Microbiota and Ocular Diseases. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021;11(October):1–17.
6. Cavuoto KM, Banerjee S, Galor A. Relationship between the microbiome and ocular health. *Ocular Surface* [Internet]. 2019;17(3):384–92. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2019.05.006>
7. Okonkwo A, Rimmer V, Walkden A, Brahma A, Carley F, McBain AJ, et al. Next-Generation Sequencing of the Ocular Surface Microbiome: In Health, Contact Lens Wear, Diabetes, Trachoma, and Dry Eye. *Eye Contact Lens*. 2020;46(4):254–61.
8. Elston DM. Mendeley. Vol. 81, *Journal of the American Academy of Dermatology*. United States; 2019. p. 1071.

9. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev.* 2016;5(1):210.
10. Napolitano P, Filippelli M, Davinelli S, Bartollino S, dell’Omo R, Costagliola C. Influence of gut microbiota on eye diseases: an overview. *Ann Med.* 2021;53(1):750–61.
11. Bringer MA, Gabrielle PH, Bron AM, Creuzot-Garcher C, Acar N. The gut microbiota in retinal diseases. *Exp Eye Res.* 2022;214(November 2021).
12. Donabedian P, Dawson E, Li Q, Chen J. Gut Microbes and Eye Disease. *Ophthalmic Res.* 2022;65(3):245–53.
13. Baim AD, Movahedan A, Farooq A V., Skondra D. The microbiome and ophthalmic disease. *Exp Biol Med.* 2019;244(6):419–29.
14. Nadeem U, Boachie-Mensah M, Zhang J, Skondra D. Gut microbiome and retinal diseases: An updated review. *Curr Opin Ophthalmol.* 2022;33(3):195–201.
15. Thakur S, Sheppard JD. Gut Microbiome and Its Influence On Ocular Surface and Ocular Surface Diseases. *Eye Contact Lens.* 2022;48(7):278–82.
16. Lu LJ, Liu J. Human microbiota and ophthalmic disease. *Yale Journal of Biology and Medicine.* 2016;89(3):325–30.
17. Shivaji S. A systematic review of gut microbiome and ocular inflammatory diseases: Are they associated? *Indian J Ophthalmol* [Internet]. 2021;69(3):1. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28331284><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC5354527><http://bmcpneurology.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-244X-11-49><http://bmcophthalmol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12886>

18. Rowan S, Taylor A. The role of microbiota in retinal disease. *Adv Exp Med Biol.* 2018;1074:429–35.
19. Lin P. The role of the intestinal microbiome in ocular inflammatory disease. *Curr Opin Ophthalmol.* 2018;29(3):261–6.
20. Li JJ, Yi S, Wei L. Ocular Microbiota and Intraocular Inflammation. *Front Immunol.* 2020;11(December):1–12.
21. Kugadas A, Gadjeva M. Impact of Microbiome on Ocular Health. *Ocular Surface.* 2016;14(3):342–9.
22. Lin P. Importance of the intestinal microbiota in ocular inflammatory diseases: A review. *Clin Exp Ophthalmol.* 2019;47(3):418–22.
23. Delbeke H, Younas S, Casteels I, Joossens M. Current knowledge on the human eye microbiome: a systematic review of available amplicon and metagenomic sequencing data. *Acta Ophthalmol [Internet].* 2021 Feb 1;99(1):16–25. Available from: <https://doi.org/10.1111/aos.14508>
24. Tavakoli A, Markoulli M, Papas E, Flanagan J. The Impact of Probiotics and Prebiotics on Dry Eye Disease Signs and Symptoms. *J Clin Med.* 2022 Aug;11(16).
25. Albietz JM, Lenton LM. Effect of antibacterial honey on the ocular flora in tear deficiency and meibomian gland disease. *Cornea.* 2006 Oct;25(9):1012–9.
26. Graham JE, Moore JE, Jiru X, Moore JE, Goodall EA, Dooley JSG, et al. Ocular pathogen or commensal: a PCR-based study of surface bacterial flora in normal and dry eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007 Dec;48(12):5616–23.

27. Watane A, Raolji S, Cavuoto K, Galor A. Microbiome and immune-mediated dry eye: a review. *BMJ Open Ophthalmol* [Internet]. 2022 Jun 1;7(1):e000956. Available from: <http://bmjophth.bmj.com/content/7/1/e000956.abstract>

Anexos

Anexo 1. PRISMA 2020 Checklist

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review.	Pag 1
ABSTRACT			
Abstract	2	See the PRISMA 2020 for Abstracts checklist.	Pag 8
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of existing knowledge.	Pag 10
Objectives	4	Provide an explicit statement of the objective(s) or question(s) the review addresses.	Pag 23
METHODS			
Eligibility criteria	5	Specify the inclusion and exclusion criteria for the review and how studies were grouped for the syntheses.	Pag 25
Information sources	6	Specify all databases, registers, websites, organisations, reference lists and other sources searched or consulted to identify studies. Specify the date when each source was last searched or consulted.	Pag 25
Search strategy	7	Present the full search strategies for all databases, registers and websites, including any filters and limits used.	Pag 25
Selection process	8	Specify the methods used to decide whether a study met the inclusion criteria of the review, including how many reviewers screened each record and each report retrieved, whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	Pag 25-26
Data collection process	9	Specify the methods used to collect data from reports, including how many reviewers collected data from each report, whether they worked independently, any processes for obtaining or confirming data from study investigators, and if applicable, details of automation tools used in the process.	Pag 26-27
Data items	10a	List and define all outcomes for which data were sought. Specify whether all results that were compatible with each outcome domain in each study were sought (e.g. for all measures, time points, analyses), and if not, the methods used to decide which results to collect.	Pag 27
	10b	List and define all other variables for which data were sought (e.g. participant and intervention characteristics, funding sources). Describe any assumptions made about any missing or unclear information.	Pag 7
Study risk of bias assessment	11	Specify the methods used to assess risk of bias in the included studies, including details of the tool(s) used, how many reviewers assessed each study and whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	Pag 26-27
Effect measures	12	Specify for each outcome the effect measure(s) (e.g. risk ratio, mean difference) used in the synthesis or presentation of results.	NA
Synthesis methods	13a	Describe the processes used to decide which studies were eligible for each synthesis (e.g. tabulating the study intervention characteristics and comparing against the planned groups for each synthesis (item #5)).	Pag 26-27
	13b	Describe any methods required to prepare the data for presentation or synthesis, such as handling of missing summary statistics, or data conversions.	Pag 26-28
	13c	Describe any methods used to tabulate or visually display results of individual studies and syntheses.	Pag 28

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
	13d	Describe any methods used to synthesize results and provide a rationale for the choice(s). If meta-analysis was performed, describe the model(s), method(s) to identify the presence and extent of statistical heterogeneity, and software package(s) used.	Pag 28
	13e	Describe any methods used to explore possible causes of heterogeneity among study results (e.g. subgroup analysis, meta-regression).	NA
	13f	Describe any sensitivity analyses conducted to assess robustness of the synthesized results.	NA
Reporting bias assessment	14	Describe any methods used to assess risk of bias due to missing results in a synthesis (arising from reporting biases).	Pag 25-26
Certainty assessment	15	Describe any methods used to assess certainty (or confidence) in the body of evidence for an outcome.	NA
RESULTS			
Study selection	16a	Describe the results of the search and selection process, from the number of records identified in the search to the number of studies included in the review, ideally using a flow diagram.	Pag 32
	16b	Cite studies that might appear to meet the inclusion criteria, but which were excluded, and explain why they were excluded.	Pag 32
Study characteristics	17	Cite each included study and present its characteristics.	Pag 32-41
Risk of bias in studies	18	Present assessments of risk of bias for each included study.	NA
Results of individual studies	19	For all outcomes, present, for each study: (a) summary statistics for each group (where appropriate) and (b) an effect estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval), ideally using structured tables or plots.	Pag 32-41
Results of syntheses	20a	For each synthesis, briefly summarise the characteristics and risk of bias among contributing studies.	Pag 32-41
	20b	Present results of all statistical syntheses conducted. If meta-analysis was done, present for each the summary estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval) and measures of statistical heterogeneity. If comparing groups, describe the direction of the effect.	NA
	20c	Present results of all investigations of possible causes of heterogeneity among study results.	NA
	20d	Present results of all sensitivity analyses conducted to assess the robustness of the synthesized results.	NA
Reporting biases	21	Present assessments of risk of bias due to missing results (arising from reporting biases) for each synthesis assessed.	NA
Certainty of evidence	22	Present assessments of certainty (or confidence) in the body of evidence for each outcome assessed.	NA
DISCUSSION			
Discussion	23a	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence.	Pag 42-26
	23b	Discuss any limitations of the evidence included in the review.	Pag 42-46
	23c	Discuss any limitations of the review processes used.	Pag 42-46
	23d	Discuss implications of the results for practice, policy, and future research.	Pag 42-46
OTHER INFORMATION			

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
Registration and protocol	24a	Provide registration information for the review, including register name and registration number, or state that the review was not registered.	Pag 25
	24b	Indicate where the review protocol can be accessed, or state that a protocol was not prepared.	Pag 25
	24c	Describe and explain any amendments to information provided at registration or in the protocol.	NA
Support	25	Describe sources of financial or non-financial support for the review, and the role of the funders or sponsors in the review.	Pag 29
Competing interests	26	Declare any competing interests of review authors.	Pag 29
Availability of data, code and other materials	27	Report which of the following are publicly available and where they can be found: template data collection forms; data extracted from included studies; data used for all analyses; analytic code; any other materials used in the review.	Pag 25 - 28

From: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71

For more information, visit: <http://www.prisma-statement.org/>