

# Menoguía

## El uso de probióticos durante la peri y la postmenopausia

### ■ Edición y coordinación

M<sup>a</sup> Concepción Navarro Moll y Fernando Losa Domínguez.

### ■ Autoría de los textos

Julio Juan Gálvez Peralta. Universidad de Granada.

Fernando Losa Domínguez. Clínica Sagrada Familia de Barcelona.

M<sup>a</sup> Concepción Navarro Moll. Universidad de Granada.

Alba Rodríguez Nogales. Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada.

Evaristo Suárez Fernández. Universidad de Oviedo.

### ■ Revisión

Francisco Guarner Aguilar. Hospital Vall d'Hebron de Barcelona.

Nicolás Mendoza Ladrón de Guevara. Universidad de Granada.

**eug**

GRANADA 2020



*Este documento debe ser citado como: Gálvez Peralta JJ, Losa Domínguez F, Navarro Moll M<sup>ª</sup>C, Rodríguez Nogales A, Suárez Fernández E. El uso de probióticos durante la peri y la postmenopausia, MenoGuía AEE. Primera edición 2020*

© LOS AUTORES

© UNIVERSIDAD DE GRANADA

EL USO DE PROBIÓTICOS DURANTE LA PERI Y LA POSTMENOPAUSIA

ISBN: 978-84-338-. Depósito legal: Gr./-2020

Edita: Editorial Universidad de Granada.

Campus Universitario de Cartuja. Granada.

Maquetación: Raquel L. Serrano / [atticusediciones@gmail.com](mailto:atticusediciones@gmail.com)

Diseño de cubierta:

Imprime:

Printed in Spain

Impreso en España

Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra sólo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley.

# Índice

Metodología y alcance de la Menoguía .....	5
Población diana .....	5
Método GRADE Pro .....	5
Introducción .....	7
Concepto de microbiota .....	7
Microbiota intestinal .....	7
Microbiota vaginal .....	9
Microbiota urinaria .....	12
Microbiota de la piel .....	13
Probióticos .....	14
Concepto de probiótico .....	14
Seguridad de Probióticos .....	15
Características deseables en un probiótico saludable .....	16
Mecanismos involucrados en los efectos de los probióticos .....	16
Efectos de los probióticos en distintas enfermedades .....	20
Infecciones vaginales .....	20
Infecciones tracto urinario .....	27
Síndrome metabólico .....	30
Enfermedad inflamatoria intestinal .....	35
Diarrea .....	37
Enfermedades de tipo alérgico .....	38
Intolerancia a la lactosa .....	41
Afecciones dermatológicas .....	42
Procesos depresivos .....	42
Conclusiones / recomendaciones .....	45
Bibliografía .....	46
Información para las mujeres .....	55



# Metodología y alcance de la Menoguía

## Población diana

La población diana a la que va dirigida la presente guía son todas las mujeres postmenopáusicas en las que pudiera estar recomendado el uso de probióticos

## Método GRADE pro

Se creó un grupo de trabajo constituido por un panel de personas expertas que han identificado las áreas y contenidos clave sobre Probióticos y a quienes se asignaron los temas a revisar. Se realizó una síntesis y actualización de la evidencia científica con respecto al uso de probióticos en general y al de las mujeres postmenopáusicas en particular. En una primera parte se expone dicha revisión después de consultar las principales bases de datos: PubMed (MEDLINE), EMBASE, y Cochrane Library (Wiley Online).

Paralelamente, se formularon 5 preguntas claramente definidas en formato PICO (Paciente, Intervención, Comparación y Desenlace u Outcome) que fueron las consideradas más relevantes para el uso de probióticos, para realizar su análisis de la evidencia por el panel de personas expertas:

1. ¿Podrían usarse los probióticos para el tratamiento del síndrome genitourinario de la menopausia? Esta pregunta pico puede dividirse en dos cuestiones.
  - ¿Podrían usarse para evitar las recidivas de las Infecciones vaginales en mujeres postmenopáusicas?
  - ¿Podrían usarse para evitar las recidivas de las Infecciones urinarias en mujeres postmenopáusicas?
2. ¿Podrían usarse probióticos para el tratamiento del síndrome metabólico en la menopausia?
3. ¿Podrían usarse probióticos para mejorar la salud mental durante la menopausia?
4. ¿Podrían usarse probióticos para para el tratamiento de las enfermedades de la piel en la menopausia?
5. ¿Podrían usarse probióticos para el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal en la menopausia?

Dentro de los sistemas existentes de categorización de la evidencia científica, se determinó seguir el sistema GRADE que ya había comenzado a referenciarse en la anterior edición de la menoguía. La principal bondad de este sistema estriba en que se trata de un método riguroso y transparente, tanto en la clasificación del nivel de evidencia como en la asignación del grado o fortaleza de la recomendación.

De esta manera, se realizó la evaluación de la calidad de la evidencia siguiendo el sistema GRADE, que propone una clasificación en 4 categorías (Tabla 1).

En el sistema GRADE, la calidad de la evidencia para un determinado desenlace arranca

**Tabla 1. Clasificación de la calidad de la evidencia**

Alta	Confianza alta en que el estimador del efecto disponible en la literatura científica se encuentra muy cercano al efecto real.
Moderada	Es probable que el estimador del efecto se encuentre cercano al efecto real, aunque podrían existir diferencias sustanciales.
Baja	El estimador del efecto puede ser sustancialmente diferente al efecto real.
Muy baja	Es muy probable que el estimador del efecto sea sustancialmente diferente al efecto real.

con el diseño de los estudios. A partir de un punto inicial (calidad alta para ensayos clínicos y baja para estudios observacionales), aplica los siguientes factores para bajar o subir la calidad de la evidencia (Tabla 2).

En base a la evaluación y síntesis de la evidencia, se realizaron las recomendaciones siguiendo la misma metodología del sistema GRADE, que considera dos categorías:

- **Recomendación fuerte:** recomendación con confianza en que los efectos deseados de la intervención superan a los indeseables (recomendación fuerte a favor), o en que los efectos indeseados de la intervención superan los deseados (recomendación fuerte en contra).
- **Recomendación débil:** recomendación según la cual los efectos deseables probablemente superan los efectos no deseables

(recomendación débil a favor de una intervención) o los efectos no deseables probablemente son mayores que los efectos deseables (recomendación débil en contra de una intervención), pero con una incertidumbre apreciable.

Se asume que las implicaciones de la fuerza de las recomendaciones emitidas variará en función de la perspectiva con la que se valore (Tabla 3).

Para poder clasificar la calidad de la evidencia y graduar la fuerza de la recomendación, el grupo de trabajo utilizó el software específico del sistema GRADE denominado GRADEpro GDT. Dicho software se utiliza on line y es una propuesta para sintetizar y presentar información para la toma de decisiones en el campo de la salud.

**Tabla 2. Factores que modifican la calidad de la evidencia.**

Factores que permiten bajar la calidad de la evidencia	
Limitaciones en el diseño o ejecución de los estudios	↓ 1 ó 2 grados
Inconsistencia entre los resultados de diferentes estudios	↓ 1 ó 2 grados
Disponibilidad de evidencia indirecta	↓ 1 ó 2 grados
Imprecisión de los estimadores del efecto	↓ 1 ó 2 grados
Sesgo de publicación	↓ 1 grado
Factores que permiten aumentar la calidad de la evidencia	
Magnitud del efecto importante	↑ 1 ó 2 grados
Gradiente dosis-respuesta relevante	↑ 1 grado
Impacto de las variables de confusión plausibles	↑ 1 grado

Alonso-Coello P, 2013; Balslem H, 2011; Grupo de trabajo sobre GPC, 2016; Schünemann H, 2013

**Tabla 3. Implicaciones de la fuerza de las recomendaciones desde diferentes perspectivas (pacientes, clínicos y gestores).**

	Recomendación fuerte	Recomendación débil
<b>Para pacientes</b>	La mayoría de las personas estarían de acuerdo con la acción recomendada y sólo una pequeña proporción no lo estaría. Las herramientas formales para la toma de decisiones probablemente no serán necesarias para ayudar a las personas a tomar decisiones coherentes con sus valores y preferencias.	La mayoría de las personas en esta situación estarían de acuerdo con la acción sugerida, pero muchos no lo estarían. Las herramientas para la toma de decisiones pueden ser útiles como ayuda para la toma de decisiones coherentes con los valores y preferencias de cada persona.
<b>Para profesionales sanitarios</b>	La mayoría de las personas debería recibir la intervención recomendada.	Reconoce que diferentes opciones serán apropiadas para cada paciente individual y que se deberá alentar a que cada paciente alcance una decisión de manejo coherente con sus valores y preferencias. Las herramientas para la toma de decisiones pueden ser útiles como ayuda para la toma de decisiones coherentes con los valores y preferencias de cada persona.
<b>Para decisores/gestores</b>	La recomendación puede ser adaptada a la política sanitaria en la mayoría de las situaciones. La adherencia a esta recomendación incluida en la guía, puede ser utilizado como un criterio de calidad o indicador de rendimiento.	El desarrollo de políticas sanitarias requerirá considerables debates y la participación de los diversos grupos de interés. La documentación adecuada del proceso de toma de decisiones para una recomendación débil podría utilizarse como una medida de calidad, en particular, si está basada en evidencia de alta calidad.

# Introducción

## Concepto de microbiota

El término «microbiota» hace referencia a la comunidad de microorganismos vivos reunidos en un nicho ecológico determinado. Denominamos microbiota autóctona al conjunto de comunidades microbianas que viven en nuestra piel y en la superficie mucosa de las cavidades abiertas al exterior. La relación es habitualmente mutualista, es decir beneficiosa para los dos socios de la simbiosis, aunque puede convertirse en parasitaria y por tanto generadora de enfermedad cuando existen condiciones predisponentes como inmunodepresión, enfermedades de base graves o ruptura de la capa epitelial que impide el acceso de los microorganismos al medio interno. Los cuadros resultantes se denominan infecciones endógenas porque en ellos no hay una invasión inmediata desde el exterior ni suelen ser contagiosos<sup>1</sup>.

Como consecuencia de esta relación mutualista, nuestro organismo no crea una respuesta inmunitaria tendente a eliminar a la microbiota e incluso promueve la colonización de las mucosas por los componentes adecuados.

La piel y las cavidades colonizadas por la microbiota presentan características ambientales específicas, lo que determina que cada una de ellas albergue una comunidad peculiar, incluso aunque formen parte de un mismo aparato. Así, en el digestivo las comunidades de la orofaringe, el estómago y los intestinos delgado y grueso son radicalmente diferentes. Estas diferencias son tanto cuantitativas (en el estómago habitan menos de  $10^3$  microorganismos/cm<sup>2</sup>, mientras en el intestino grueso aparecen más de  $10^{12}$ ) como cualitativas (en el colon hay representantes de más de 500

especies microbianas mientras que en vagina, durante el periodo fértil, las bacterias del género *Lactobacillus* suelen ser absolutamente predominantes)<sup>2</sup>.

## Microbiota intestinal

Sin lugar a dudas, el ecosistema más complejo lo constituye el tracto gastrointestinal. El estómago y el duodeno albergan un reducido número de microorganismos, menos de  $10^3$  células bacterianas por gramo de contenido, ya que las secreciones ácidas, biliares y pancreáticas destruyen la mayor parte de microorganismos ingeridos, y la actividad motora propulsiva impide una colonización estable. El número de bacterias a lo largo del yeyuno y el íleon aumenta progresivamente, desde alrededor de  $10^4$  en el yeyuno hasta  $10^7$  unidades formadoras de colonias (UFC) por gramo de contenido en el extremo ileal, con un predominio de aerobios Gram negativos y algunos anaerobios obligados. En contraste, el intestino grueso está densamente poblado de anaerobios y los recuentos de bacterias alcanzan densidades de alrededor de  $10^{11}$  UFC por gramo de contenido luminal (concentraciones 10.000 veces mayores que en el íleon). En el colon el tiempo de tránsito es lento, lo que brinda a los microorganismos la oportunidad de proliferar, fermentando los sustratos disponibles derivados de la dieta o de las secreciones endógenas.

Las bacterias que componen la microbiota intestinal se adquieren desde el momento del nacimiento, siendo bastante inestable durante el primer año de vida. Inicialmente, se produce la colonización por anaerobios facultativos, como enterobacterias y cocos

Gram positivos, que posiblemente generan un ambiente favorable para el establecimiento y posterior desarrollo de anaerobios obligados, incluidos *Bacteroides*, *Bifidobacterium* y *Clostridium*. Asimismo, se ha comprobado que el tipo de nacimiento tiene un claro impacto en la microbiota intestinal, de forma que el parto por vía vaginal permite la exposición del niño con las bacterias procedentes de la vagina de la madre. Sin embargo, cuando el nacimiento tiene lugar mediante cesárea, la adquisición de las bacterias tiene lugar por el contacto con la madre (lactancia materna, besos o derivado del cuidado normal) o mediante transferencia procedente del personal sanitario, de otros niños, del aire, o incluso del equipamiento del hospital. De igual forma, la diferente forma de alimentación durante las etapas iniciales de vida también puede condicionar la microbiota del recién nacido. Así, la lactancia materna facilita el contacto del niño con bacterias, especialmente bifidobacterias, procedentes de los conductos lácteos, del pezón o de la piel que lo rodea.

La gran biodiversidad de especies dentro del ecosistema intestinal facilita la vida y el desarrollo del conjunto, que incluye no solo a las comunidades de microorganismos sino también al anfitrión humano. Aunque la presencia de la microbiota no es imprescindible para la vida del hospedador, sí que tiene un impacto importante en su fisiología. En este sentido, los mamíferos que crecen bajo condiciones estrictas de asepsia, no adquieren su microbiota natural y tienen un desarrollo anormal, destacando:

- Deficiencias en el aparato digestivo: pared intestinal atrófica y motilidad alterada.
- Alteración en el metabolismo, lo que se traduce en modificaciones en los pesos de determinados órganos, como corazón, pulmones e hígado, así como en su funcionamiento, mostrando un gasto cardíaco bajo, menor temperatura basal y cifras elevadas de colesterol en sangre.
- Sistema inmune inmaduro: niveles bajos de gamma-globulinas, sistema linfático atrófico y reducido número de linfocitos.

Es evidente que en humanos la total ausencia de gérmenes no es posible que ocurra, por lo que tener un conocimiento del impacto de esta situación en nuestra especie, es difícil de predecir. No obstante, son numerosas las evidencias científicas que avalan el importante papel que desempeña la microbiota intestinal, de forma que se ha establecido la asociación de modificaciones, cualitativas y/o cuantitativas, en la composición de esta comunidad bacteriana, tanto en enfermedades que afecta al tracto gastrointestinal como en otras que presentan una manifestación de tipo sistémico. Esta alteración en la composición de las distintas especies bacterianas que constituyen la microbiota recibe la denominación de *disbiosis*.

El tubo digestivo del ser humano alberga una población numerosa, diversa y dinámica de microorganismos, principalmente bacterias, pero también hongos, virus y protozoos, que se han adaptado a la vida en las superficies mucosas o en la luz del intestino desde hace milenios. Buena parte de los microorganismos que habitan permanentemente en el intestino humano se llaman *nativos o indígenas*. Otras bacterias son microorganismos en *tránsito* o transeúntes, que habitan temporalmente la luz intestinal o las mucosas y que se adquieren continuamente del ambiente (fundamentalmente a través de comidas y bebidas, etc.). Todas las comunidades de microorganismos que viven en la luz intestinal y la superficie de la mucosa intestinal humana, incluyendo nativos y en tránsito, constituyen la microbiota intestinal humana.

La microbiota intestinal alcanza un peso comprendido entre 700-800 g en su mayoría gram + y anaerobios; son únicos para cada individuo, con una importante variabilidad entre las personas y muy estables después del primer año de la vida. El intestino humano



es uno de los ecosistemas más densamente poblados de la tierra, si bien la riqueza en microbiota es distinta según la fracción de intestino que se contemple; así, se sabe que las secreciones de ácido, bilis y enzimas pancreáticas destruyen buena parte de los microorganismos ingeridos y la actividad peristáltica impide una colonización estable en el intestino delgado. En el colon, el tiempo de tránsito es lento (2-4 días), lo que brinda a los microorganismos la oportunidad de proliferar fermentando los sustratos disponibles derivados de la dieta o de las secreciones endógenas, lo que conduce a que sea el colon el órgano con mayor población, donde los recuentos de bacterias alcanzan densidades de miles de millones de bacterias por gramo de contenido. Más del 90% de estas bacterias son Bacteroides y Firmicutes, siendo las predominantes *Bacteroidetes*, *Eubacterium*, *Bifidobacterium*, *Fusobacterium* y *Peptostreptococcus*. Se estima que la población microbiana del intestino humano incluye unos 100 billones de bacterias de unas 500 a 1.000 especies distintas.

Mediante el estudio de la diversidad del microbioma intestinal con la lectura del genoma, se han podido establecer tres modelos o enterotipos micobianos en el intestino de personas adultas, donde la composición fecal es ya estable en el tiempo, identificándose géneros comunes y las vías metabólicas características de cada enterotipo. Los enterotipos se definen por el género predominante:

- **Bacteroides**, enterotipo 1, es el más frecuente en Europa y Norteamérica.
- **Prevotella**, enterotipo 2, más frecuente en África y zonas rurales de Europa y América.
- **Ruminococcus o Bifidobacterium**, presente en todas las poblaciones, pero poco frecuente en Norteamérica.

Cada enterotipo tiene vías diferentes para la obtención de nutrientes en el tracto digestivo, proporcionando al metabolismo de carbohidratos y proteínas una mejor asimilación por

el enterocito, además de sintetizar vitaminas. Cada uno de estos enterotipos se caracteriza por unos requerimientos nutricionales propios y por los subproductos que sintetizan y son utilizables por el huésped.

## Microbiota vaginal

La dominancia de los lactobacilos en la vagina es una consecuencia de la secreción de estrógenos que inducen el engrosamiento de la pared (en esta etapa la mucosa suele tener unas 40 capas de células epiteliales) y la secreción de un exudado rico en nutrientes que favorece la colonización. Durante la infancia la mucosa es mucho más fina y está bastante seca, por lo que la vagina no alberga una microbiota propia sino contaminantes procedentes del intestino y la piel, que forman comunidades inestables. El inicio de la secreción estrogénica que marca la menarquia, provoca el cambio de las condiciones vaginales a las antes descritas. Ahora bien, la secreción del exudado podría, potencialmente, favorecer la colonización por cualquier microorganismo, especialmente los del tracto entérico que ya estaban ocupando la cavidad. ¿Por qué se produce entonces el cambio de la microbiota infantil a la de la edad fértil? Pues porque las células epiteliales de la vagina y del ectocérvix acidifican la secreción mediante la liberación de protones, a través de la acción de los estrógenos, lo que determina la inhibición de la microbiota previa y facilita la colonización por los lactobacilos, que son organismos acidófilos<sup>3</sup>. Así pues, inuestro propio organismo crea las condiciones oportunas para el establecimiento de la microbiota apropiada! La promoción de la colonización por la microbiota adecuada se observa también por otros dos hechos: los lactobacilos se anclan a la mucosa porque ciertas proteínas de su superficie reconocen los proteoglicanos del glicocáliz que recubre el epitelio y forman así una biopelícula que impide la adherencia

de organismos patógenos al mismo<sup>4</sup>. Por otro lado, el exudado que humidifica la cavidad tiene glucógeno como única fuente de carbono; sin embargo, los lactobacilos no pueden utilizarlo, lo cual resuelven las células parietales liberando glucosidasas que degradan dicho polisacárido a glucosa<sup>5,6</sup>.

Los lactobacilos son bacterias anaerobias aerotolerantes; es decir, sobreviven en presencia de oxígeno pero no lo respiran. Por tanto, únicamente obtienen energía mediante la fermentación de la glucosa del exudado vaginal hasta ácido láctico, lo que determina que el pH fisiológico de la cavidad oscile entre 4 y 4,5. Este pH es óptimo para su proliferación, mientras que es inhibitorio para la mayoría de los patógenos, habituados a vivir al pH ligeramente alcalino de nuestro medio interno. Durante el embarazo, el pH vaginal desciende aún más, hasta valores próximos a 3, especialmente durante el tercer trimestre. De este modo, se dificulta la invasión por patógenos que pudieran llegar al feto por vía ascendente o infectarlo durante el paso por el canal del parto y se protege a la madre frente a las fiebres puerperales<sup>7</sup>.

Alrededor del 70% de los lactobacilos vaginales secretan peróxido de hidrógeno (agua oxigenada) que, como es sabido, es un antiséptico y contribuye a la protección de la cavidad. Para evitar el efecto microbiocida de dicho metabolito sobre ellos mismos, generan peroxidasas que la eliminan de su entorno más inmediato<sup>8</sup>.

Se han descrito cinco microbiomas básicos denominados Estado Tipo de la Comunidad (CST)<sup>9</sup>. Cuatro se describen de acuerdo con la dominancia de la especie de *Lactobacillus* (un 73% de mujeres sanas en edad fértil): *L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. iners*, y *L. jensenii* correspondientes a CST I, II, III, y V (Tabla 4) y otras comunidades caracterizadas por la diversidad microbiana (27%) grupo IV, con dos subgrupos IV-A o IV-B con contenido escaso de lactobacilos y la presencia de varias bacterias anaerobias conocidas para producir ácido láctico,

estando muy vinculados con la salud vaginal<sup>10-12</sup>. La microbiota vaginal es más estable y menos diversa cuando los niveles de estrógenos son más altos<sup>13</sup> debido a que éstos provocan el aumento de las secreciones vaginales, inducen el engrosamiento del epitelio y provocan la secreción de glucógeno, creando un entorno que estimula la proliferación de los lactobacilos<sup>14</sup>. La composición de la microbiota vaginal es diferente entre mujeres de diferentes grupos étnicos, con una mayor prevalencia de predominio *no-lactobacilar o diversa*, en mujeres afroamericanas e hispanas, las cuales presentan una mayor tasa de vaginosis bacteriana (VB) asintomática<sup>15-17</sup>.

**Tabla 4. Microbiomas vaginales básicos<sup>9</sup>**

Estados tipo	Predominio	pH
I	<i>L. crispatus</i>	4.0
II	<i>L. gasseri</i>	5.0
V	<i>L. jensenii</i>	4.7
III	<i>L. Iners</i> (ubicua independientemente del estado BV)	4.4
IV-A	Modestos niveles de <i>L. crispatus</i> , <i>L. iners</i> u otros <i>Lactobacillus spp.</i> con proporciones bajas de <i>Streptococcus</i> , <i>Anaerococcus</i> , <i>Corynebacterium</i> y <i>Fingoldia</i>	
IV-B	Los niveles relativamente altos de <i>Atopobium</i> , <i>Gardnerella</i> , <i>Mobiluncus</i> , <i>Peptoniphilus</i> , <i>Sneathia</i> , <i>Prevotella</i> y varios otros taxones de BVAB	5.3
VB	El aumento de la diversidad polimicrobiana y la carga bacteriana de BVAB	> 4.5

¿Qué ocurre cuando al final del periodo fértil se produce el cese de la producción de estradiol que marca la menopausia? La vagina va adoptando paulatinamente unas condiciones ambientales semejantes a las que presentaba durante la infancia. La disminución drástica de la generación de exudado y el adelgazamiento de la mucosa van a dar lugar a los signos típicos de este periodo, que incluyen alisamiento de la pared, pérdida de

elasticidad, y disminución de su humectación. Como consecuencia, se reduce la concentración de la microbiota residente, que desciende a valores de aproximadamente el 1% de la presente durante el periodo fértil y, consecuentemente, conduce a la elevación del pH de la cavidad<sup>18</sup>. Todo ello provoca la aparición de la sintomatología típica de la postmenopausia, que incluye sensación de sequedad, picor y dispareunia. Correlativamente, también disminuye la frecuencia de las afecciones vaginales, como VB o vaginitis, aunque aumenta la de las urinarias; esto es debido a que durante el periodo fértil la vagina ácida es una barrera para la translocación de los microorganismos entéricos hacia el orificio uretral, mientras que actúa como un semillero para la migración de los lactobacilos residentes, que alcanzan la vejiga urinaria y pueden replicar allí las condiciones protectoras de la propia vagina<sup>19</sup>. Sin embargo, la disminución de la concentración de lactobacilos vaginales, que ocurre como consecuencia de la menopausia, provoca una elevación del pH vaginal y elimina prácticamente la colonización vesical. De ese modo desaparecen aquellas barreras y *Escherichia coli* (que produce más del 80% de las cistitis que se diagnostican en nuestro medio) y otros organismos intestinales e incluso vaginales, como *Mobiluncus* spp., ven facilitado su tránsito y posterior establecimiento en el tracto urinario inferior.

El proceso de cambio de la microbiota vaginal se empieza a observar durante la perimenopausia, con una disminución del porcentaje de mujeres colonizadas por *L. crispatus* y el aumento de las que albergan *L. gasseri* o *L. jensenii*<sup>20</sup>. Posteriormente, disminuye la proporción de las colonizadas mayoritariamente por lactobacilos, que pasa del 85% del periodo fértil, a menos del 50%. También se produce, en algunos casos, una sustitución de los lactobacilos vaginales típicos hacia especies como *L. casei*, *L. salivarius*, *L. reuteri* y *L. plantarum*, características de la cavidad oral y los intestinos y que también se encuentran comúnmente

en el medio externo, donde han de soportar las situaciones cambiantes de dicho ambiente, por lo que, probablemente, soportan mejor las condiciones menos favorables de la postmenopausia<sup>21</sup>. Las mujeres en las que la concentración de lactobacilos se hace minoritaria pasan a albergar microbiotas dominadas por bacterias anaerobias entéricas de los géneros *Prevotella*, *Anaerococcus*, *Enterococcus* y *Peptoniphilus* (clasificado previamente como *Peptostreptococcus*) o bien por bacterias minoritarias de la vagina durante el periodo fértil, como *Atopobium* y *Megasphaera*<sup>21</sup>.

De forma significativa, las mujeres en cuya microbiota los lactobacilos se han hecho minoritarios y especialmente, aquellas en que han sido sustituidos por la microbiota de origen intestinal, son las que presentan una sintomatología postmenopáusica vaginal más florida<sup>22</sup>. Siendo esto así, podría pensarse que la restitución de los lactobacilos pudiera resultar en una mejora significativa. Sin embargo, no se observa una relación biunívoca a este respecto, lo cual puede ser debido a que las cepas que se utilizan como probióticas no suelen ser las predominantes en la vagina durante la edad fértil o bien a que las condiciones de la cavidad no son adecuadas para su implantación, tras el cese de la secreción estrogénica<sup>23</sup>. El uso de cepas pertenecientes a especies que colonizan habitualmente el intestino tiene dos razones: a) su mayor capacidad de soportar las condiciones restrictivas del aparato digestivo (acidez estomacal, efecto microbicida de la bilis y los enzimas digestivos, entre otras) que es esencial para su administración por vía oral, y b) la dificultad de propagación de las especies vaginales, especialmente *L. crispatus* y *L. iners*, en condiciones industriales, que se ve aumentada por su poca resistencia a la liofilización, lo que compromete su distribución.

La restauración parcial de las condiciones imperantes en la vagina durante el periodo fértil se consigue mediante la administración de estrógenos por vía oral o transdérmica, si se pretende corregir las manifestaciones

sistémicas de la menopausia<sup>24</sup> o por vía vaginal si únicamente se busca revertir la sintomatología de la atrofia vulvovaginal<sup>25</sup>. En este último caso se administran dosis bajas de estriol (30-50  $\mu\text{g}$ ) vehiculados en pomadas para prevenir posibles efectos secundarios del estradiol, que es unas diez veces más activo, aunque no se ha observado incremento de los valores séricos de la hormona tras su administración tópica. Independientemente de la vía utilizada, la terapia hormonal produce un incremento del índice de maduración vaginal y promueve la colonización por lactobacilos, que acarrea una disminución del pH de la cavidad y, correspondientemente, de los microorganismos de origen entérico y del resto de los colonizadores vaginales como *Gardnerella*, *Atopobium* y *Mobiluncus*<sup>24,26</sup>.

## Microbiota urinaria

El Proyecto del Microbioma Humano (PMH) fué iniciado en 2008, con el fin de establecer la caracterización del microbioma humano y el análisis de su papel en la salud humana y en la enfermedad. El PMH, en su comienzo, no incluyó el estudio de la microbiota de la vejiga, ya que no se consideró ética la realización de biopsias vesicales o aspirados suprapúbicos en personas sanas. Además, durante mucho tiempo se mantuvo la idea de que en ellas, la vejiga y la orina eran estériles. En los últimos años, los avances en las técnicas de biología molecular y en métodos de cultivo ha permitido el establecimiento del microbioma en el tracto urinario, lo cual puede tener importantes implicaciones en el mantenimiento de la salud de dicho tracto, así como en el desarrollo de determinadas enfermedades. Ahora bien, el establecimiento de una relación estricta entre el microbioma urinario y la salud o la enfermedad, presenta un importante grado de dificultad, ya que al igual que el de otros nichos, puede variar a lo largo del ciclo vital, o debido a cambios ambientales (tratamientos, dieta, estado hormonal, estilo de vida, etc.)<sup>27</sup>.

## Principales componentes del microbioma urinario

De acuerdo con los datos procedentes de estudios realizados en mujeres adultas<sup>28,29</sup>, el microbioma urinario presenta una importante variedad de microorganismos pertenecientes a distintos géneros, tales como:

*Lactobacillus*, *Gardnerella*, *Corynebacterium*, *Enterobacteriaceae*, *Anaerococcus*, *Bifidobacterium*, *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Sneathia*, *Peptoniphilus*, *Atopobium*, *Rhodanobacter*, *Trueperella*, *Alloscardovia*, y *Veillonella*. De entre ellos, la población más abundante corresponde a especies de *Lactobacillus* (aprox. 30%), *Streptococcus* (aprox. 18%) y *Bifidobacterium* (aprox. 11%).

Por otra parte, en un reciente análisis metagenómico<sup>30</sup>, se ha detectado que, a diferencia de lo que ocurre con la microbiota intestinal, la vejiga y la vagina de mujeres sanas comparten cepas de microorganismos beneficiosos para su entorno, como son las de *Lactobacillus iners* y de *L. crispatus*, además de presentar coincidencias en la presencia de idénticas cepas de microorganismos patógenos, tales como *E.coli* y *S. anginosus*.

La microbiota urinaria puede verse alterada cualitativa y cuantitativamente por diversas situaciones o factores que la van a influenciar (Tabla 5)

**Tabla 5. Factores que alteran la microbiota urinaria**

- Sexo.
- Edad
- Actividad sexual:
  - prácticas sexuales
  - anticonceptivos
  - microbiota de la pareja.
  - espermicidas.
- Toma de antibióticos

Además, se han podido establecer diferencias entre la microbiota urinaria de personas sanas frente a las que presentan enfermedades urológicas como la cistitis intersticial,

incontinencia urinaria, infecciones del tracto urinario o disfunción neurogénica de la vejiga<sup>31</sup>

## Microbiota de la piel

La piel, el órgano más extenso del cuerpo humano, está normalmente colonizado por una comunidad de bacterias muy compleja que constituyen alrededor del 95% de la microbiota de la piel, mayoritariamente pertenecientes a los *phyla* *Actinobacteria*, *Firmicutes* y *Proteobacteria*, algunas de las cuales pueden comportarse como patógenos en determinadas circunstancias. Al igual que ocurre en otras localizaciones, la interacción entre las distintas bacterias que constituyen esta microbiota, junto con la inmunidad del hospedador, mantiene la situación de normalidad

evitando la aparición de enfermedades. Las características de la microbiota de la piel van a depender de numerosos factores, incluyendo los hábitos del hospedador y el ambiente en el que este se desarrolla.

Aunque poco estudiada hasta ahora, la microbiota de la piel protege a este órgano y sus anejos de muchas enfermedades, contribuyendo al mantenimiento de la salud más allá del ámbito dérmico. Así, además de funcionar como barrera ante la invasión microbiana, es fundamental para el desarrollo de un sistema inmunitario competente. Sin embargo, cuando se producen cambios en la composición de esta comunidad bacteriana, la presencia de determinados microorganismos puede asociarse con la generación de enfermedades de la piel como el acné, la dermatitis atópica y la psoriasis.

## Probióticos

Una situación de **disbiosis**, en la que se produce una alteración en la composición de la microbiota, en distintas localizaciones del organismo, incluyendo el tracto gastrointestinal, el aparato genitourinario o la piel, puede asociarse con el desarrollo de determinadas enfermedades. Por este motivo, la restauración y/o modificación en la composición bacteriana alterada en estos nichos ecológicos, puede constituir un objetivo terapéutico de gran relevancia. Aunque se han propuesto distintas posibilidades de actuación para conseguir esta normalización de la funcionalidad de la microbiota, es destacable el papel que se le ha atribuido a la utilización de los probióticos.

### Concepto de probiótico

El documento de consenso científico elaborado por la Sociedad Española de Microbiota, Probióticos y Prebióticos (SEMiPyP), establece que **los probióticos son microorganismos vivos que cuando se administran en cantidades adecuadas confieren un beneficio a la salud del hospedador**. Es importante indicar que esta definición, de acuerdo con el impacto que la microbiota puede tener en el hospedador en distintas localizaciones, no implica el uso único y exclusivo de la vía oral para la administración de los probióticos. No obstante, es indudable que los efectos que se derivan de la administración oral de probióticos han sido hasta el momento los más estudiados y, en consecuencia, con la que se han obtenido las conclusiones más fiables en cuanto a la aplicación de estos microorganismos para el tratamiento o prevención de determinadas enfermedades.

Aunque esta definición de probiótico es ampliamente aceptada por la comunidad científica, en el mismo documento se establecen matizaciones que pueden considerarse como claves para la correcta caracterización de este tipo de microorganismos. En primer lugar, los efectos beneficiosos demostrados para una cepa microbiana determinada no son extrapolables o atribuibles a otras cepas de la misma especie y, en segundo lugar, el hecho de que una cepa microbiana, con categoría de probiótico, haya demostrado eficacia en una indicación concreta, no justificaría su eficacia para otras indicaciones. Es por todo ello que se hace necesaria la realización de estudios concretos para cada cepa bacteriana frente a cada indicación propuesta.

Además de la definición anteriormente expuesta, para que un probiótico pudiera considerarse como tal, es necesario que cumpla una serie de características:

- 1) **Ser de origen humano.** Los microorganismos que hayan sido previamente aislados de personas sanas van a presentar una mayor facilidad para colonizar las distintas localizaciones del ser humano. Además, y con gran probabilidad, éstos se van a caracterizar por la ausencia de efectos patógenos potenciales, habiéndose utilizado para definir esta característica el acrónimo inglés "GRAS" ("generally recognized as safe"). Es importante indicar que también se han utilizado probióticos de origen no humano, como *Saccharomyces cerevisiae*, en el que se ha demostrado su seguridad tras su consumo regular por nuestra especie.
- 2) **Resistencia a las condiciones ambientales del lugar de actuación.** Así, para que un probiótico llegue viable al intestino

es preciso que no se vean afectados por los distintos factores agresivos durante su desplazamiento por el tracto gastrointestinal, como el pH gástrico, las enzimas digestivas o la acción detergente e inhibidora de las sales biliares.

- 3) **Algunos probióticos colonizan transitoriamente el hábitat donde ejercen su efecto beneficioso, presentando un tiempo corto de replicación que puede alargarse durante algunos días después de su administración, pero no colonizan permanentemente.**
- 4) **Pueden caracterizarse por su capacidad de adhesión al epitelio correspondiente,** desde donde pondrían de manifiesto los mecanismos responsables de su actuación, como, por ejemplo, la modulación de la respuesta inmune o la exclusión de microorganismos patógenos, si bien esto último puede deberse también a su capacidad de producir compuestos antimicrobianos.

Hasta el momento son numerosos los microorganismos que se han propuesto como Probióticos, entre los que destacan especialmente las bacterias lácticas y las bifidobacterias (*Bifidobacterium sp.*). Dentro de las bacterias lácticas se incluyen bacilos o cocos Gram-positivos de los géneros *Lactobacillus*, *Leuconostoc*, *Pediococcus*, *Lactococcus*, *Enterococcus*, *Streptococcus*,

*Vagococcus*, *Weissella*, *Oenococcus*, *Atopobium*, *Alloicoccus*, *Aerococcus*, *Tetragenococcus* y *Carnobacterium*; todos ellos van a tener como característica común la de ser productores de ácido láctico como principal producto final de su metabolismo. Entre los probióticos pertenecientes a otros géneros distintos de los anteriores, se encuentran *Escherichia coli* y *Bacillus cereus*. También se incluyen otros microorganismos diferentes a las bacterias, como son las levaduras, principalmente *Saccharomyces cerevisiae* o *Saccharomyces boulardii*. Entre los más estudiados, figuran los incluidos en la tabla 6.

El mayor número de estudios realizados con la finalidad de poner de manifiesto su interés en el ámbito de la salud, corresponde fundamentalmente a Probióticos correspondientes a distintas cepas de especies de los géneros *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*.

### Seguridad de Probióticos

La mayoría de los probióticos en uso hoy en día provienen de alimentos fermentados o de los microbios que colonizan a una persona sana. Considerando la prevalencia de lactobacilos en los alimentos fermentados como colonizadores normales del cuerpo humano, y el bajo nivel de infección que se les atribuye,

Tabla 6.

Género	Especies
<b>Lactobacillus</b>	<i>L. plantarum</i> , <i>L. paracasei</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>L. casei</i> , <i>L. rhamnosus</i> , <i>L. crispatus</i> , <i>L.gasseri</i> , <i>L. reuteri</i> , <i>L. bulgaricus</i>
<b>Propionibacterium</b>	<i>P. jensenii</i> , <i>P. freudenreichii</i>
<b>Peptostreptococcus</b>	<i>P. productus</i>
<b>Bacillus</b>	<i>B. coagulans</i> , <i>B. subtilis</i> , <i>B. laterosporus</i> , <i>B. cereus</i>
<b>Lactococcus</b>	<i>L. lactis</i> , <i>L. reuteri</i> , <i>L. rhamnosus</i> , <i>L. casei</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>L. curvatus</i> , <i>L. plantarum</i>
<b>Enterococcus</b>	<i>E. faecium</i>
<b>Pediococcus</b>	<i>P. acidilactici</i> , <i>P. pentosaceus</i>
<b>Streptococcus</b>	<i>S. sanguis</i> , <i>S. oralis</i> , <i>S. mitis</i> , <i>S. thermophilus</i> , <i>S. salivarius</i>
<b>Bifidobacterium</b>	<i>B. longum</i> , <i>B. catenulatum</i> , <i>B. breve</i> , <i>B. animalis</i> , <i>B. bifidum</i>
<b>Bacteroides</b>	<i>B. uniformis</i>
<b>Akkermansia</b>	<i>A. muciniphila</i>
<b>Saccharomyces</b>	<i>S. boulardii</i> , <i>S. cerevisiae</i>
<b>Escherichia</b>	<i>E. coli</i> Nissle
<b>Saccharomyces</b>	<i>S. boulardii</i> , <i>S. cerevisiae</i>

los expertos estiman que su potencial patogénico es bastante bajo. Las especies de *Bifidobacterium* gozan de una trayectoria de seguridad similar. Por ello, se puede afirmar que se trata de productos seguros, de forma que han sido catalogados, tal y como se comentó anteriormente, como **GRAS** por la *Food and Drug Administration*. La mayoría de los productos están diseñados para una población generalmente sana, por lo que en el caso de personas con compromiso inmunitario o enfermedad de base grave, es mejor restringir su uso a las cepas e indicaciones que tienen eficacia comprobada, si bien no estarían indicados en determinados sectores de población, como es el caso de pacientes inmunodeprimidos, en procesos cancerosos, tras un trasplante de órganos, con enfermedades críticas o cuando la permeabilidad intestinal se encuentre comprometida<sup>32</sup>, ya que en condiciones patológicas extremas, la ingestión de microorganismos vivos podría dar lugar a una bacteriemia y originar sepsis.

### Características deseables en un probiótico saludable

- Capacidad de adhesión celular.
- Capacidad de prevenir o disminuir la adherencia de microorganismos patógenos.
- Capacidad de secreción de ácido láctico, peróxido de hidrógeno y bacteriocinas.
- Debe ser seguro, no invasivo, no carcinogénico, no patogénico.

- Debe ser capaz de formar colonias que favorezcan una microbiota normal equilibrada<sup>33</sup>.

Las normas de calidad microbiológica deben satisfacer las necesidades de pacientes en riesgo. Las pruebas o el uso de nuevos probióticos con indicaciones para otras enfermedades, sólo son aceptables si cuentan con la aprobación de un comité de ética independiente.<sup>34</sup> Actualmente, existen normas muy estrictas al respecto y es necesario seguir un determinado protocolo de actuación para determinar si una cepa cumple los requisitos para considerarse un probiótico. El rango de condiciones que se deben verificar abarca desde las más obvias y sencillas, como inocuidad, estabilidad, o capacidad de adherencia a las mucosas, hasta las más específicas, como funciones de barrera contra patógenos, mejora de la biodisponibilidad nutritiva o de estímulo de la respuesta inmunitaria (Tabla 7).

### Mecanismos involucrados en los efectos beneficiosos de los probióticos

Inicialmente se consideró que el efecto de los probióticos estaba relacionado con su capacidad para colonizar un territorio del organismo y, secundariamente, modificar la composición de la microbiota intestinal de potencialmente dañina a beneficiosa para el

**Tabla 7. Principales test in vitro usados actualmente para el estudio de cepas probióticas**

- Resistencia a la acidez gástrica.
- Resistencia a la acidez biliar.
- Adherencia al moco y/o células epiteliales y variedades de las células humanas.
- Actividad antimicrobiana contra bacterias potencialmente patógenas.
- Capacidad de reducir la adherencia del patógeno a las superficies.
- Actividad Hidrolasa para las sales biliares.
- Resistencia a los espermicidas (aplicables a probióticos de uso vaginal).



hospedador. Sin embargo, el mejor conocimiento de estos microorganismos ha permitido establecer diferentes acciones a través de los cuales ejercen efectos beneficiosos<sup>35</sup>:

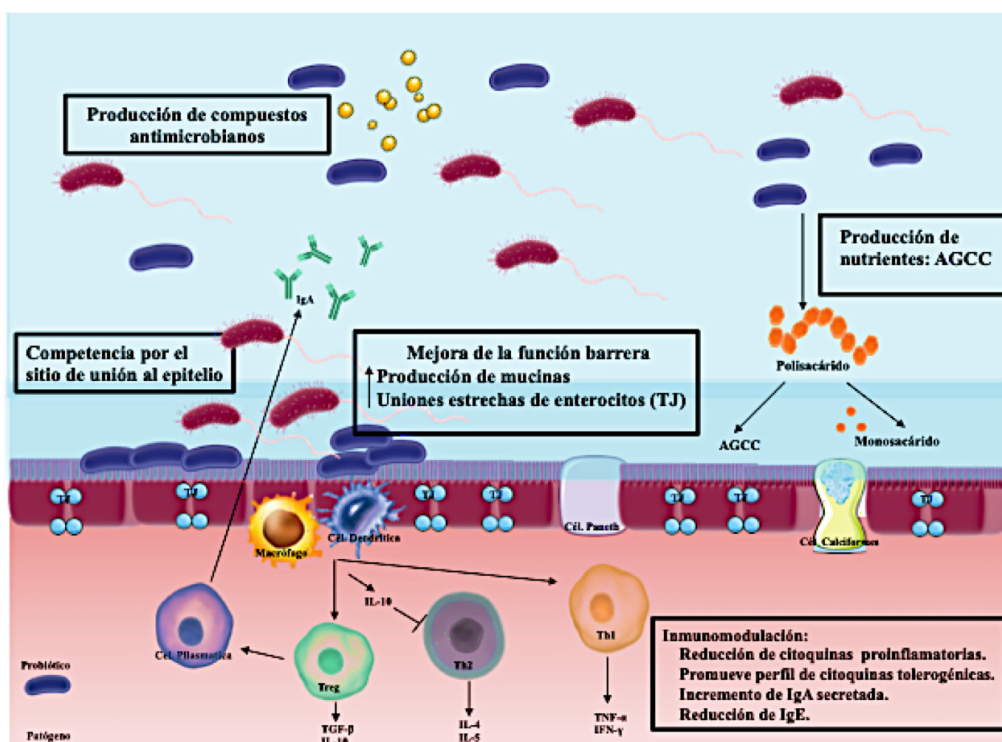
1. **Competición con bacterias nocivas**, bien por desplazamiento de su sitio de unión al epitelio o bien por inhibición de su crecimiento y/o muerte mediante la producción de compuestos antibacterianos o reducción del pH.
2. **Mejora de la función de barrera epitelial.**
3. **Producción de nutrientes.**
4. **Inmunomodulación.**

Dado que la mayoría de los estudios se han llevado a cabo en el tracto gastrointestinal, los mecanismos propuestos para los probióticos hacen referencia a esta localización, siendo algunos de ellos extrapolables a otras partes del organismo donde también pueden ejercer estos efectos.

### 1. Competición con bacterias patógenas

Teóricamente, los probióticos son bacterias sin capacidad patógena intrínseca, siendo además capaces de prevenir la adherencia, establecimiento, replicación y/o la acción de las bacterias potencialmente patógenas. Entre los posibles mecanismos se incluye una modificación del pH en el lumen intestinal, debido fundamentalmente a la producción de ácidos orgánicos, principalmente lactato y los ácidos grasos de cadena corta (AGCC) entre los que destacan acetato, propionato y butirato, como consecuencia de su capacidad fermentativa sobre la fibra dietética. Otro mecanismo involucrado es la producción de compuestos antibacterianos como pueden ser bacteriocinas o peróxido de hidrógeno. Sin embargo, el desplazamiento de bacterias nocivas no necesariamente implica actividad bacteriostática o bactericida, sino que puede ser consecuencia de la competición física por unirse al epitelio, consumiendo también los sustratos disponibles para las bacterias patógenas. (fig. 1).

Figura 1. Mecanismos de acción involucrados en los efectos beneficiosos ejercidos por los probióticos en distintas enfermedades



## 2. Mejora de la función de la barrera epitelial (intestinal, cutánea, vaginal...)

Una de las funciones del tejido epitelial es la de prevenir la entrada de compuestos o agentes potencialmente lesivos para el organismo. Entre los diferentes epitelios con los que los probióticos pueden interactuar para ejercer sus efectos beneficiosos, destaca el del tracto gastrointestinal, que constituye la mayor superficie del cuerpo en continuo contacto con el medio externo. En este sentido, la monocapa epitelial y el revestimiento de moco que la recubre, junto con las uniones estrechas que mantienen unidos a los enterocitos, forman una barrera física que previene la entrada a la lámina propia de microorganismos potencialmente patógenos y de antígenos lumenales. Diferentes estudios han descrito la capacidad de distintos probióticos de promover la función de barrera intestinal, bien mediante una estimulación en la producción de mucinas, componentes fundamentales del moco intestinal, o bien al favorecer la regeneración del epitelio intestinal cuando este se encuentra dañado.

## 3. Producción de nutrientes

Los AGCC, como acetato, propionato y butirato, son generados principalmente en el intestino grueso. Constituyen los productos finales en la fermentación llevada a cabo por la microbiota comensal de los carbohidratos procedentes de la dieta que no han sido digeridos en el intestino delgado. Son la principal fuente de energía para los colonocitos, regulando su desarrollo y diferenciación. Además, y en íntima relación con su capacidad de colaborar en la función de barrera intestinal, tienen efectos tróficos sobre el epitelio intestinal, lo que es de gran importancia para la recuperación de la integridad del epitelio intestinal en caso de daño, así como para la reducción del riesgo de translocación bacteriana que puede tener lugar en situaciones de alteración de la

barrera intestinal, como es el caso de la enfermedad inflamatoria intestinal.

## 4. Inmunomodulación

El sistema inmunitario intestinal constituye la parte más extensa y compleja del sistema inmunitario ya que, al estar en contacto con el exterior, recibe diariamente una enorme carga antigénica, debiendo distinguir entre potenciales patógenos y antígenos inoocuos como son las proteínas de la dieta y las bacterias comensales. El principal componente del sistema inmunitario intestinal está constituido por el tejido linfóide asociado al intestino (GALT, Gut-Associated Lymphoid Tissue), en el que se puede distinguir dos compartimentos<sup>36</sup>:

- a) GALT organizado, constituido por folículos linfoides aislados, folículos linfoides asociados o placas de Peyer y ganglios linfáticos mesentéricos.
- b) GALT difuso, integrado por poblaciones de linfocitos dispersos a lo largo del epitelio y de la lámina propia del intestino.

Dada su localización intestinal y la posibilidad de interactuar con el epitelio de la mucosa, es evidente que los probióticos actúan sobre la inmunidad intestinal tanto específica como inespecífica, y que este hecho está íntimamente relacionado con sus efectos beneficiosos sobre el hospedador. Diversos estudios han puesto de manifiesto que numerosos lactobacilos pueden alertar al sistema inmune intestinal, y secundariamente favorecer el rechazo de microorganismos infecciosos potencialmente lesivos; esto lo pueden realizar mediante la producción de inmunoglobulinas específicas de tipo A, o la activación de células K ("natural killer"). Otros efectos inmunomoduladores de estos probióticos se derivan de su capacidad para incrementar la actividad fagocítica de leucocitos intestinales, promover una mayor proliferación de células B junto con

aumento en la secreción de inmunoglobulinas (A y G), y estimular la producción de citocinas como IL-2, IL-6 o TNF- $\alpha$ . Otros probióticos, como *E. coli* no patógeno o *Lactobacillus sakei*, tienen la capacidad de aumentar la producción de citocinas antiinflamatorias tales como IL-10 y TGF- $\beta$ , al mismo tiempo que reducen las de carácter proinflamatorio, por ejemplo TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  o IL-8.

A pesar del gran número de estudios, en la actualidad no se conoce con exactitud cómo se lleva a cabo la interacción de los probióticos con las células linfoides del intestino para conseguir la activación del sistema inmunitario intestinal. En este sentido, se ha propuesto

que los lactobacilos pueden modificar la producción de citocinas mediante la participación de algún componente de su pared celular que no ha sido totalmente caracterizado.

Por último, es interesante comentar que no todos los probióticos ejercen los mismos efectos, existiendo una gran variabilidad inmunológica entre especies, e incluso entre cepas pertenecientes a la misma especie. Por ejemplo, mientras que *L. acidophilus* aumenta la proliferación *ex vivo* de linfocitos en el bazo del ratón, otras especies de lactobacilos como *L. casei*, *L. gasseri* y *L. rhamnosus* la inhiben, demostrando efectos sobre linfocitos T y B que son específicos de la cepa.

## Efectos de los probióticos en distintas enfermedades

El uso de probióticos se asocia en la actualidad con un gran número de efectos beneficiosos en nuestra especie, muchos de ellos establecidos de forma empírica, como la mejora de la intolerancia a la lactosa, la modulación del sistema inmunitario, la reducción de la hipercolesterolemia y la protección frente a enfermedades infecciosas, inflamatorias y alérgicas<sup>37</sup>. Sin embargo, no se debe asumir que todos los probióticos posean las mismas propiedades beneficiosas. De igual manera, cuando se adscribe un efecto beneficioso a una cepa, como se ha dicho anteriormente, éste no se puede extrapolar a las restantes cepas de la misma especie. Incluso el efecto que una cepa puede presentar depende de las condiciones de su empleo y, muy particularmente, de la dosis. La concentración de probióticos viables que se considera que debe llegar al intestino para producir un efecto beneficioso es  $\geq 10^6$  UFC/ml en el intestino delgado y  $\geq 10^8$  UFC/g en el colon<sup>38</sup>.

Existen evidencias de la eficacia de las bacterias probióticas en ciertas áreas y suficientes estudios experimentales en otras para justificar posibles mecanismos de acción que faciliten el desarrollo de microorganismos más efectivos, así como para definir los límites de su efectividad. En función de todo lo anterior, se detallan a continuación algunos de los efectos beneficiosos atribuidos a los probióticos en distintas enfermedades, en las que una alteración de la respuesta inmunitaria puede desempeñar un papel relevante.

### Infecciones vaginales

La salud vaginal se puede definir como el estado de la vagina que mantiene las condiciones fisiológicas adecuadas a la evolución de la

edad de la mujer, que no produce sintomatología local, y permite una vida sexual satisfactoria<sup>39</sup>.

Las infecciones del tracto urogenital femenino constituyen uno de los motivos de consulta más frecuente en la práctica clínica ginecológica. Son causadas por múltiples factores: bacterias, hongos, virus, medicamentos, cambios hormonales, falta de higiene o uso de sustancias irritantes. Se trata de una patología que afecta de manera diversa al bienestar de las mujeres, sobre todo cuando son persistentes, o si hay particulares factores de riesgo que condicionan en algunos casos las frecuentes recidivas.

La vagina constituye un ecosistema complejo y dinámico en equilibrio gracias a los mecanismos de defensa naturales de la mujer y a la microbiota natural de la vagina que en muchas ocasiones se ve comprometido y sufre cambios en la estructura y composición, influenciada por factores como la edad, ciclo menstrual (menstruación), embarazo, lactancia materna, métodos de control de natalidad, práctica sexual y hábitos de higiene íntima.

El avance en los últimos años en las técnicas de biología molecular (PCR cuantitativa, análisis y secuenciación masiva por PCR de genes 16S rRNA, amplificación selectiva de especies conocidas por PCR, hibridación in situ con fluorescencia, etc.), ha facilitado el conocimiento de la diversidad de la microbiota vaginal y los mecanismos que regulan el mantenimiento de su ecosistema, tanto de su sistema defensivo como de las situaciones desestabilizadoras, ayudando a poder establecer medidas terapéuticas y preventivas.

Cada vez hay más evidencia del uso de probióticos formados por una o más cepas concretas de lactobacilos y sus nuevas formas

galénicas, que han demostrado su eficacia en las diversas patologías que alteran el equilibrio dinámico vaginal, debido a su capacidad de desarrollar diversas acciones reguladoras de la respuesta inmunitaria a nivel local, interferir en las interacciones de los pili bacterianos con las glicoproteínas de la membrana celular y liberar sustancias bactericidas como peróxido de hidrógeno, ácido láctico o péptidos antibacterianos como las bacteriocinas, siendo la restitución fisiológica de la microbiota vaginal, la que proporcionará el mantenimiento de una buena salud vaginal. A pesar de estos mecanismos, la microbiota vaginal en ocasiones es desplazada por microorganismos patógenos, asociados con el desarrollo de la VB, vaginitis por *Candida* spp., tricomoniasis e infecciones del tracto urinario inferior. En raras ocasiones, los lactobacilos podrían ser causa de enfermedad, exclusivamente en pacientes inmunocomprometidas. Sin embargo, no se ha descrito ninguna patología genital causada por lactobacilos. El efecto mutualista de los lactobacilos sugiere que la presencia de estos microorganismos podría regenerar el ecosistema vaginal, evitando así las recaídas asociadas con el tratamiento de la infección, condicionando una buena estabilidad del ecosistema vaginal, aunque no es absoluto. Algunas mujeres se encuentran colonizadas por bacterias alternativas como *Atopobium* y parecen estar también protegidas frente a la colonización de patógenos. La rotura de este equilibrio del ecosistema, conocida por *disbiosis*, bien por la reducción de la población bacteriana o por el sobrecrecimiento de otras especies, se traducirá en la presencia de síntomas y signos asociados a diversas patologías.

Los probióticos no deben sustituir a los tratamientos de eficacia contrastada, pero sí pueden complementarlos y, probablemente, reducir la recidiva. Las vaginitis y VB, sobre todo si se cronifican o cursan con brotes repetidos, se acompañan de una alteración del patrón de la microbiota denominada *disbiosis*, pudiendo tener un papel *preventivo, coadyuvante*

o en algunos casos, de tratamiento inicial y único.

Hay que tener en cuenta que un probiótico (cepa específica) debe haber demostrado su eficacia mediante estudios frente a esa patología, no siendo extrapolables o atribuibles a otras cepas de la misma especie. Hay muchos estudios sobre el uso de probióticos tanto en el tratamiento como en la prevención de recurrencias de VB y candidiasis, apareciendo una gran heterogeneidad debida a que no siempre es la misma cepa, la cantidad de UFC, el número de días de tratamiento, ciclos de tratamiento y la vía de administración<sup>40</sup>.

### **Cambios y modificaciones del ecosistema vaginal: *disbiosis* vaginal**

La correlación entre un tracto vaginal sano que se caracteriza por la falta de síntomas y signos de enfermedad, con predominio de los lactobacilos, respalda la creencia de que estos comensales juegan un papel importante en la prevención de ciertos tipos de infecciones vaginales, aunque su presencia no excluye necesariamente posibles patógenos de la vagina.

La rotura de este equilibrio conocida por "**disbiosis**", bien por la reducción de la población bacteriana o por el sobrecrecimiento de otras especies, se traducirá en la **presencia de síntomas y signos asociados a diversas patologías**.

En el caso de la *disbiosis* vaginal, la disminución de la concentración de los lactobacilos conlleva, habitualmente, la aparición de procesos infecciosos. Dicha reducción puede deberse a dos causas principales: fisiopatológicas y sobrevenidas. Las causas fisiopatológicas más importantes derivan de las variaciones hormonales, el efecto potenciador de la menstruación sobre la proliferación de *Gardnerella* y otros organismos potencialmente

patógenos; si el efecto persiste, estos organismos producen aminas biógenas que alcalinizan el exudado e inhiben así la recuperación de los lactobacilos tras la regla, pudiendo dar lugar a casos de VB<sup>41,42</sup>.

Durante el climaterio la reducción de la secreción de estradiol produce una disminución de la patología infecciosa vaginal y el incremento de la urinaria.

La sequedad de las paredes vaginales conlleva la disminución de lactobacilos y la elevación del pH de la cavidad. La vagina, cuya acidez durante el periodo fértil es una barrera para la migración de los organismos intestinales hacia la uretra, se convierte en un reservorio, lo que potencia la aparición de cistitis y otros procesos infecciosos urinarios, más frecuentes durante el climaterio. Las mujeres que conservan un mayor grado de humedad vaginal tienden a albergar una microbiota dominada por lactobacilos, aunque su concentración es habitualmente de alrededor del 1% de la que se observaba durante el periodo fértil y, aparte de padecer infección urinaria con menor frecuencia, tienden a sufrir menos molestias genitourinarias asociadas a la postmenopausia<sup>43,44</sup>.

La alteración del ecosistema vaginal, especialmente la destrucción de la población de lactobacilos, puede ser influenciado tanto por factores intrínsecos como extrínsecos.

Entre las causas sobrevenidas que pueden alterar la colonización vaginal se encuentra el uso de determinados métodos contraceptivos como los dispositivos intrauterinos, liberando iones de metales pesados, que son tóxicos, y las cremas espermicidas, ya que los detergentes atacan la membrana tanto de los espermatozoides como de los lactobacilos. Las duchas vaginales pueden arrastrar la biopelícula que forman los lactobacilos sobre la mucosa, dejándola desprotegida frente a la adherencia por parte de otros microorganismos. Tratamientos de diversas afecciones, especialmente infecciosas y cancerosas (antibióticos, quimioterápicos), producen efectos adversos a nivel

vaginal, como la mayor incidencia de enfermedad inflamatoria pélvica (EIP)<sup>45</sup>.

Las mujeres con VB tienen mayor riesgo de contraer enfermedades de transmisión sexual, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y de progresión del virus del papiloma humano (VPH) hacia SIL-H, y la presencia de ácido láctico se asocia a la etnia y la severidad de la neoplasia cervical, asociada con un pH elevado, donde la presencia de lactobacilos con producción mayor de ácido láctico y disminución del pH hace que no se produzca la infección viral y progresión a malignidad<sup>46-48</sup>, así como evitar la colonización vaginal de *Escherichia coli*, la causa más frecuente de ITUs<sup>49</sup>. El tabaquismo produce una disminución del estado inmunológico, además de afectar a epitelios y mucosas, base para poder tener recidivas de infecciones urinarias y vaginales.

### Probióticos en las infecciones vaginales

Tanto la vaginitis micótica como la VB son las más prevalentes y muchas mujeres las experimentan más de una vez en la vida. Es probable que estas infecciones vaginales ocurran en mujeres con inmunosupresión o diabetes mellitus no controlada, y en mujeres postmenopáusicas, donde la disminución de la secreción de estrógenos provoca una disminución de los lactobacilos<sup>50</sup>.

Estas patologías vaginales se tratan con antibióticos, si bien la exposición repetida a los mismos puede ocasionar resistencias y alta probabilidad de recidivas. Por otra parte, muchos de los tratamientos antibióticos recomendados no consiguen eliminar el *biofilm* bacteriano adherente, donde la presencia de *biopelículas* en el tracto genital de la mujer (y en la pareja sexual) podría explicar la baja tasa de curación después de 3 meses, especialmente el desarrollado por *Gardnerella vaginalis*, adherente, específico y característico para la VB<sup>51</sup>. El *biofilm* o *biopelícula* es la comunidad microbiana de células adheridas a una superficie a la

que se mantienen unidas, formando una película de células microbianas agregadas, organizadas y funcionales, que permanecen incrustadas en una matriz de sustancias poliméricas extracelulares (EPS), permitiendo su adhesión irreversible a superficies bióticas o abióticas. La matriz EPS es producida principalmente por los propios microorganismos y está compuesto especialmente de ácidos nucleicos, proteínas extracelulares, fosfolípidos, ácido teicoico y exopolisacáridos<sup>52</sup>.

Las duchas vaginales no están aconsejadas, dado que pueden desprender el *biofilm* que forman los lactobacilos sobre la mucosa, dejándola desprotegida frente a la adherencia por parte de otros microorganismos patógenos.

### Tratamiento Vaginosis bacteriana

La VB está asociada con enfermedades de transmisión sexual (ETS) como *Neisseria gonorrhoeae*, VPH, Virus Herpes simplex 1 y 2 o trastornos de inmunodeficiencia como el VIH. El empleo de *lactobacilos* por vía oral o intravaginal para la recolonización de la microbiota está mostrando resultados prometedores<sup>53-64</sup>.

Todavía no se comprenden por completo las causas de la recidiva; algunos posibles motivos de la persistencia o recidiva de la VB tras el tratamiento son:

- Persistencia de otro factor de riesgo no definido para la VB, o repetición de la exposición a dicho factor
- No eliminación de las bacterias causantes, debido a resistencia bacteriana a los antibióticos o dosificación o duración del tratamiento inadecuados
- No repoblación de la vagina con lactobacilos protectores productores de peróxido de hidrógeno
- Reinfeción de la vagina con bacterias asociadas con la VB, por ejemplo a través de una pareja sexual nueva.
- Formación de "biopelícula"

Los microorganismos en la naturaleza sobreviven formando *biofilms*. Estos han sido identificados como la causa de muchas infecciones crónicas y persistentes y han sido implicados en la etiología de la VB, protegiendo a las bacterias implicadas contra los antibióticos y causando la recurrencia<sup>65</sup>. Muchos de los tratamientos recomendados no consiguen eliminar el *biofilm bacteriano* adherente<sup>66,67</sup>; su presencia en el tracto genital de la mujer y en compañeros, podría ser la explicación de la baja tasa de curación después de tres meses. *Gardnerella vaginalis* desarrolla un *biofilm* adherente conjuntamente con otros grupos bacterianos incorporados, característico y específico de la VB<sup>68</sup>.

### Antibióticoterapia

- Efectos secundarios
- Resistencia a antibióticos
- Alteraciones de la microbiota

**Debemos tratar con rigor el uso de antibióticos; la resistencia microbiana adquirida, el aumento de microorganismos resistentes, así como la formación de biofilms, deben considerarse para un tratamiento eficaz de las infecciones vaginales.**

El uso de probióticos solos o en combinación con antimicrobianos altera positivamente la microbiota vaginal y previene las infecciones vaginales y urinarias en mujeres postmenopáusicas<sup>69-71</sup>.

Los probióticos no deben sustituir a los tratamientos de eficacia contrastada, pero sí pueden complementarlos y, probablemente, reducir la recidiva. La vaginitis micótica y VB, sobre todo si se cronifican o cursan con brotes repetidos, se acompañan de una alteración llamativa del patrón de la microbiota. Los detalles de su reconstitución no son bien conocidos, pero el aporte de lactobacilos la incrementa. La disminución del pH vaginal, con una alta producción de ácido láctico, ocasiona un efecto barrera contra muchos tipos de hongos

y bacterias y reduce a la mitad la tasa de UTI recurrente y clamidia, pudiéndose usar como tratamiento profiláctico<sup>72,73</sup>.

Algunos probióticos han demostrado resistencia a ciertos antibióticos de uso común utilizados en los tratamientos de procesos genitourinarios como pueden ser la gentamicina, clindamicina, norfloxacino, metronidazol o fosfomicina, permitiendo su utilización de forma simultánea en los procesos que alteran el ecosistema vulvovaginal proporcionando:

- **Acción protectora coadyuvante y cooperativa con el antibiótico suministrado**
- **Protección ante la colonización de otros agentes oportunistas como pueden ser los hongos (candidiasis).**

### Probióticos en Vulvo Vaginitis Candidiásica (VVC)

La vaginitis micótica es la infección vaginal más frecuente en la consulta ginecológica, donde un 70% a 75% de las mujeres presentarán al menos un episodio a lo largo de su vida, presentando un aumento de flujo vaginal grumoso, blanco, caseoso, con prurito, eritema vulvar e hinchazón y con frecuencia dispareunia. La VVC no complicada, causada principalmente por *C. albicans*, se caracteriza por niveles de infección de leve a moderada que responden a todas las terapias antifúngicas y generalmente se observa en mujeres

no embarazadas. La VVC complicada crónica o recurrente ocasionada por otros tipos de *Candida* No *albicans* (*glabrata*, *krusei*, *tropicalis*...); la recurrente (más de 4 episodios en un año) aparece en un 8-10% de las VVC, presentando sintomatología crónica y gran repercusión en la calidad de vida de las mujeres. Aunque la patogénesis de VVC sigue siendo un tema controvertido, cuando se interrumpe el equilibrio entre los microorganismos que existen en la microbiota vaginal, podría facilitarse el sobrecrecimiento de *Candida*<sup>74-77</sup>.

**Tabla 8. Factores predisponentes VVC y recidivas**

Antibióticos	Anticonceptivos orales	Uso de espermicidas
Diabetes mellitus	Terapia estrogénica	Ropa ajustada
Frecuencia relaciones Sexuales	Duchas vaginales	

El empleo de probióticos frente a *Candida* nos puede ofrecer:

- Competencia por los nutrientes.
- Prevención en el crecimiento de la *cándida*.
- Producción de sustancias biosurfactantes (surlactina o pentocinas) que disminuyen la adherencia.
- Cepas que produzcan H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>
- Disminución de pH
- Respuesta inmune del epitelio

Los probióticos utilizados en la prevención y el tratamiento de las infecciones por *Candida* y sus recurrencias incluyen las cepas que se describen en las tablas 9 y 10.

**Tabla 9. Probióticos en VVC**

Lactobacilos	Lactobacilos	Bifidobacterias
<i>L. plantarum</i> P17630	<i>L. rhamnosus</i> GR-1	<i>B. bifidum</i> CUL-20
<i>L. plantarum</i> I 1001	<i>L. rhamnosus</i> GG	<i>B. lactis</i> CUL-34
<i>L. fermentum</i> RC-14	<i>L. rhamnosus</i> Lcr35	
<i>L. fermentum</i> B-54	<i>L. crispatus</i> IP 174178	
<i>L. gasseri</i> CUL-09	<i>L. crispatus</i> CTV-05	
<i>L. acidophilus</i> CUL-60	<i>L. crispatus</i> KLB 46	
<i>L. acidophilus</i> CUL-21	<i>L. crispatus</i> (CNCM I-50969)	
<i>L. reuteri</i> RC-14	<i>L. fermentum</i> (SGL 10)	
<i>L. gasseri</i> (SGL 09)	<i>L. fermentum</i> LF16	
<i>L. gasseri</i> LA806	<i>L. helveticus</i> LA401	



Tabla 10. Probióticos en VVC recidivante

<i>Lactobacillus plantarum</i> P 17630 <i>Lactobacillus fermentum</i> LF16 y <i>Lactobacillus</i> LA 02 <i>acidophilus</i>	<i>Lactobacillus plantarum</i> I 1001
--	---------------------------------------

### Probióticos en Vaginosis Bacteriana

La VB es una situación de *disbiosis* en el ecosistema bacteriano vaginal o microbiota vaginal, más común en las mujeres en edad reproductiva, de etiología y patogenia poco conocidos con una disminución de las bacterias productoras de ácido láctico y un aumento en el número y la diversidad de bacterias anaerobias como *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus* spp. y micoplasmas y un aumento del pH vaginal > 4,5.

Cuando se produce la *disbiosis*, hay una disminución de la formación del ácido láctico y mayores concentraciones de AGCC (ácidos grasos de cadena corta) que incluyen acetato, propionato, butirato y succinato, estableciendo un ambiente vaginal pro-inflamatorio.

El glucógeno y el ácido láctico se agotan en mujeres con VB, posiblemente debido al aumento del consumo de glucógeno por las bacterias que originan la VB, impidiendo el crecimiento de los lactobacilos productores de ácido láctico, estando indicado el tratamiento con ácido láctico de la VB. La VB es la principal causa de secreción vaginal anormal o leucorrea en la mujer en edad de reproducción, pero también puede presentarse en mujeres menopáusicas. La producción de aminas como putrescina y cadaverina por bacterias anaerobias, dan como resultado el mal olor y un aumento en el pH, favoreciendo el crecimiento de otros anaerobios implicados en la VB, siendo un ejemplo de sinergia bacteriana en el establecimiento de la biopelícula en la VB, asociada a diversas patologías en el ámbito de la reproducción, en la enfermedad inflamatoria pélvica, en el aumento de la susceptibilidad a las infecciones de transmisión sexual (ITS) incluyendo el VIH y VPH y en el embarazo,

umentando la infertilidad, prematuridad y corioamnionitis.

Las recurrencias de VB son frecuentes, alcanzando un 30% dentro de los tres meses siguientes y un 50% dentro de los 12 meses. Es imprescindible el aconsejar una profilaxis que regularice el estado de *disbiosis*, pudiendo emplearse los probióticos y los antisépticos vaginales que mantendrían el nivel de lactobacilos y la salud vaginal<sup>46,64,78-81</sup>.

La capacidad de restaurar la homeostasis y la microecología vaginal proporciona una justificación para el uso conjunto de los probióticos con tratamiento antibiótico en la VB y en la prevención de las frecuentes recurrencias, incluso de primera elección (estudios frente a metronidazol) con diferencia a favor del probiótico. Administrados tanto de forma oral como vaginal, posibilitan el restablecimiento del frágil equilibrio de la microbiota intestinal y vaginal sin presentar apenas efectos adversos, si bien la administración de algunos de ellos está contraindicada en pacientes inmunodeprimidas por riesgo de bacteriemia y endocarditis<sup>82</sup>. Las preparaciones vaginales pueden usarse como primera opción.

Tabla 11. Probióticos en Vaginosis bacteriana

Lactobacilos	Lactobacilos
<i>L. plantarum</i> P17630	<i>L. rhamnosus</i> GR-1
<i>L. fermentum</i> RC-14	<i>L. rhamnosus</i> Lcr35
<i>L. gasseri</i> CUL-09	<i>L. crispatus</i> IP 174178
<i>L. acidophilus</i> CUL-60	<i>L. crispatus</i> CTV-05
<i>L. acidophilus</i> CUL-21	<i>L. crispatus</i> KLB 46
<i>L. reuteri</i> RC-14	<i>L. rhamnosus</i> GG
<i>L. fermentum</i> LF15	<i>L. rhamnosus</i> LRO6

Los probióticos incluidos en la tabla 11, han demostrado su eficacia como coadyuvantes en el tratamiento de las infecciones vaginales, además de evitar las recurrencias, instaurándose el tratamiento al final de la

menstruación, cuando la mucosa puede estar más despoblada de lactobacilos y el pH vaginal está transitoriamente elevado<sup>83</sup>. Actualmente, con la vía oral disponemos de menos evidencias científicas que con la administración vaginal.

Los probióticos o el ácido láctico, al reducir el pH vaginal, han demostrado eficacia en la tasa de recurrencia de VB hasta en un 50%<sup>83,84</sup>, demostrando la mejora en la restauración de la microbiota vaginal, sin efectos secundarios<sup>55,78</sup>. Las duchas vaginales no se aconsejan al desprender el *biofilm* que forman los lactobacilos sobre la mucosa, dejándola desprotegida frente a la adherencia por parte de otros microorganismos patógenos.

### Dosificación

Oral: Mínimo -  $10^9$ - $10^{10}$  UFC / día.

Vaginal: Mínimo -  $10^8$  UFC / día.

Se pueden tomar vía vaginal, vía oral y ambas simultáneas o combinada. La vía oral hay que mantenerla en el tiempo. (Tabla 12)

La vía oral tiene la ventaja de interferir con el proceso natural por el cual los agentes patógenos emergen desde el intestino y ascienden a lo largo del periné a la vagina, pero el inconveniente de su efecto lento, por lo que requieren un mayor tiempo de administración<sup>85</sup>. (Tabla 13)

**Tabla 12. Vías de administración de los probióticos en Ginecología.**

Oral	Vaginal
Capsulas	Comprimidos Comprimidos de liberación lenta Comprimidos efervescentes
Gelatina blanda	Cápsulas Cápsulas de gelatina blanda
Sobres	Óvulos Gel
Existe, como alternativa de tratamiento vaginal durante la menstruación, la aplicación de <i>tampones vaginales con probióticos</i> .	

**Tabla 13. Probióticos en infecciones vaginales. Pautas a seguir en VB y VVC**

	Candidiásica <sup>53-63, 86</sup>	Vaginosis <sup>87-93</sup>
<b>Tratamiento inicial en primo- infección</b>	1 capsula/diaria durante 6-7 días consecutivos Vía oral 15 a 30 días. Puede prolongarse según recurrencia	Administrar de forma única vía vaginal, recomendación 5-10 días. Vía oral 15 a 30 días. Puede prolongarse según recurrencia.
<b>Coadyuvantes</b>	Tras completar pautas de tratamiento según protocolos contrastados (antifúngicos) si se administra simultáneamente (distanciando la toma con el antibiótico si es vía oral).	Tras completar pautas de tratamiento según protocolos contrastados (antibacterianos) si se administra simultáneamente (distanciando la toma con el antibiótico si es vía oral).
<b>Preventivos</b>	En situaciones de susceptibilidad con historia de episodios clínicos confirmados (Premenstrual 4-5 días antes de la regla) o gestación, anticoncepción, etc	En situaciones de susceptibilidad con historia de episodios clínicos confirmados (Pos menstrual o menstrual, gestación, etc.).
<b>Recurrencias</b>	1 capsula/diaria durante 6-7 días consecutivos, seguido de 1-2 cápsulas/semana durante 4 semanas.	Uso post menstrual, cuando la mucosa puede estar más despoblada de lactobacilos y el pH vaginal transitoriamente elevado. 1 cápsula/diaria durante 6-7 días consecutivos
<b>Mantenimiento</b>	1/2 cápsulas/semana durante 3 a 6 meses	Seguido de 1 cápsula/semanal durante 4 semanas. Se puede mantener 1 cápsula/semanal durante 20 semanas (se completan 6 meses).

## Futuro del uso de probióticos en infecciones vaginales

En primer lugar se recomienda centrarse en definir pautas que optimicen el efecto clínico, en la selección de nuevas cepas con mayor y más pronta eficacia, en definir las diferencias entre las cepas utilizadas, en la mejora del sustrato galénico y su vía de administración. Las mujeres, en cualquier caso, deben ser informadas de que se trata de una opción probablemente eficaz, sobre todo en la VB y con menor eficacia en candidiasis. Estos datos se ven apoyados por la evidencia, mejor estudiada y también más contrastada, de los procesos infecciosos en otros ecosistemas, tales como el tracto gastrointestinal donde la principal aplicación de probióticos y prebióticos ha sido la prevención y el tratamiento de trastornos gastrointestinales.

## Infecciones del tracto urinario

Las infecciones del tracto urinario (ITUs) se caracterizan por su alto grado de incidencia, mayor en las mujeres que en los varones, con un aumento de la misma en la etapa menopáusica. Esta mayor incidencia en el sexo femenino es debida a las características anatómicas y fisiológicas de éste, que determinan una predisposición para contraer ITUs. Los factores de riesgo que pueden dar lugar a ITUs, sobre todo en mujeres premenopáusicas, incluyen relaciones sexuales recientes, uso de diafragmas con espermicida, historial anterior de ITUs y empleo reciente de antibióticos. Frecuentemente, las ITUs en las mujeres se inician con una infección vaginal que puede ascender hacia la uretra y la vejiga. Esto explica el que las ITU sean más frecuentes en las mujeres, dada la proximidad entre el introito vaginal y el meato uretral, por lo cual la vejiga se coloniza a través de la uretra con los uropatógenos. En este primer paso, el papel de la microbiota vaginal, con predominancia en lactobacilos, va a tener una gran importancia en la prevención

de las infecciones urinarias, impidiendo la colonización de uropatógenos debido a la exclusión competitiva y el mantenimiento de un pH vaginal bajo<sup>94</sup>.

Posteriormente se puede producir una adherencia de los uropatógenos urinarios, tales como *E.coli* y *Klebsiella neumonie* a las células epiteliales de la vejiga, protegiéndose contra la eliminación por micción, con la adhesión de *E. coli* a los receptores de células uroepiteliales del huésped mediante orgánulos llamados fimbrias. Las más importantes son las fimbrias tipo I y las fimbrias P. Las fimbrias tipo I juegan principalmente un papel en la patogénesis de la cistitis y las fimbrias P en la pielonefritis.

Se calcula que una de cada dos mujeres contrae una UTI a lo largo de su vida, a lo que se añade que el 30% de las mujeres afectadas por estas infecciones, experimenta recurrencias que se pueden traducir en una media de tres ITUs al año. La recurrencia en las ITUs se puede definir como la aparición de, al menos, tres episodios en un año o dos episodios en seis meses<sup>95</sup>.

En mujeres con infecciones urinarias recurrentes, se observó una mayor adherencia de *E. coli* a las células epiteliales urogenitales en comparación con los controles sanos. En pacientes con ITU previas, los uropatógenos pueden permanecer de forma latente en vejiga y ocasionar nuevos episodios.

En cuanto a los uropatógenos causantes de las infecciones urinarias, se ha podido observar un aumento en *Escherichia*, *Klebsiella* y *Enterococcus*, si bien se estima que el principal germen responsable de la aparición de las ITUs (70 - 90% de los casos), es el *Escherichia coli*, procedente de la microbiota intestinal, que puede colonizar el entorno vaginal y el periuretral, ascender por la uretra hacia la vejiga y dar lugar a una cistitis e incluso alcanzar los riñones vía uréteres, ocasionando una pielonefritis.

Los principales síntomas, que reducen significativamente la calidad de vida de los pacientes afectados por ITUs, son:

1. Urgencia en la micción
2. Frecuencia de la micción
3. Disuria

### Prevención y tratamiento de las infecciones urinarias

#### • **Actuación sobre los factores de riesgo.**

Algunos factores de riesgo pueden ser modificables y si persisten, como la frecuencia de las relaciones sexuales o el uso de espermicidas, pueden aparecer las infecciones urinarias recurrentes, frecuentes en mujeres postmenopáusicas, formando parte con sus síntomas y signos del síndrome genitourinario de la menopausia (SGM).

#### • **Terapia de elección.**

Si bien la terapia de elección en las ITUs es la antibiótica, los datos procedentes de la OMS sugieren que más del 50% de los uropatógenos son resistentes a las quinolonas, uno de los grupos de fármacos de mayor uso en estos casos, a la vez que una alta proporción de cepas de *E. coli* presentan multiresistencias<sup>96</sup>. Así, el tratamiento antibiótico repetido de las ITU recurrentes, no solo contribuye a un aumento de la resistencia a los antibióticos sino que, con frecuencia, produce comorbilidades adicionales que aumentan el gasto sanitario y disminuyen sustancialmente la calidad de vida de la paciente, afectando negativamente a su microbiota y provocando infecciones secundarias tras el tratamiento, como la infección vaginal por *Candida* y/o la infección gastrointestinal. Además las personas que se someten a un tratamiento antibiótico reiterado, presentan mayor riesgo de portar patógenos adicionales resistentes a múltiples antibióticos, lo que complica aún más la atención médica.

### Otras terapias de interés

En un esfuerzo por proporcionar una alternativa más efectiva y menos costosa a la terapia con antibióticos para el tratamiento de las

infecciones urinarias<sup>97</sup>, en los últimos años se ha procedido a la búsqueda de nuevos métodos no antibióticos para la prevención de infecciones urinarias, como el uso de los estrógenos tópicos, que normalizan la microbiota vaginal y reducen el riesgo de infecciones urinarias. Los estrógenos intravaginales se pueden emplear en mujeres postmenopáusicas que no toman estrógenos orales para mejorar el SGM<sup>39</sup>.

Entre otras estrategias a tener en cuenta en la prevención y tratamiento de las infecciones urinarias recurrentes incluyen el empleo de extractos de arándano americano, la d-mannosa y los inmunoestimulantes orales. Las vacunas vaginales y las instilaciones en vejiga con ácido hialurónico y sulfato de condroitina, se encuentran entre las nuevas propuestas para mejorar los síntomas urinarios y la calidad de vida, sin olvidar los probióticos tanto orales como vaginales.

### Probióticos

Una de las principales estrategias que se ha desarrollado en la última década es el empleo de probióticos, bien por vía vaginal, bien por vía oral, debido por una parte al hecho de que en pacientes con ITU recurrentes, la microbiota vaginal está alterada en el momento de las ITU, teniendo a menudo mayores tasas de colonización con *E. coli* y disminución de lactobacilos con alta producción de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, lo cual sugiere que la colonización vaginal con lactobacilos que producen H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> puede prevenir la colonización introital vaginal de *E. coli* y la IU recurrente.<sup>98,99</sup> A ello se añaden a las características de distintas cepas de probióticos que han permitido hipotetizar sobre los posibles beneficios de los mismos en el tratamiento de las ITUs:

- 1) Producción de ácido láctico, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> y bacteriocinas
- 2) Formación de microcolonias que se adhieren a los receptores epiteliales formando

una barrera física frente a la adhesión de los patógenos (Ej.: *E.coli*)

### 3) Activación no específica del sistema inmune innato

La barrera protectora que forman frente a los uropatógenos, es un importante factor a tener en cuenta en la reducción de las recidivas. Además, determinadas cepas de probióticos son capaces de producir peróxido de hidrógeno, que se comporta como un potente antimicrobiano ya que en los uropatógenos no productores de catalasa, induce un estrés en su membrana que impide el crecimiento de *E.coli* y su adhesión al epitelio<sup>95</sup>.

Determinadas cepas de lactobacilos presentan la capacidad de interferir con la adherencia, crecimiento y colonización de bacterias uropatógenas. En este sentido, se han realizado una serie de ensayos clínicos con distintas cepas del género *Lactobacillus*, con la finalidad de establecer el posible papel de los probióticos en el tratamiento/profilaxis de las ITUs. Así, en uno de los primeros ensayos piloto, en el que se empleó la cepa *L. crispatus* GAI 98332<sup>100</sup> se observó una disminución significativa de las recurrencias.

En un ECD CAP, en el que participaron 100 mujeres en etapa reproductiva, a las que se administró supositorios intravaginales de *L.*

*crispatus* CTV05, una vez a la semana durante 10 semanas, se observó una disminución de las recurrencias del 50% en comparación con el grupo placebo, junto con un aumento significativo de *L. crispatus* en el grupo de mujeres tratadas con el probiótico<sup>101</sup>.

En otro ECD CAP, en el que participaron 252 mujeres en etapa menopáusica, con ITUs recurrentes, a las que se administró un combinado por vía oral de *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 y *Lactobacillus reuteri* RC-14 una vez al día durante 12 meses, se encontró que si bien mediante la administración diaria de trimethoprim-sulfamethoxazol (TMP-SMX), la disminución de las ITUs en relación con las sufridas el año anterior al tratamiento fue del 58,7%, en el caso del grupo tratado con lactobacilos, el descenso de las recurrencias fue también significativo desde el punto de vista clínico, alcanzando el 42,6 %<sup>102</sup>. (Tabla 14)

En cuanto al modo de actuación de algunas de las cepas ensayadas con éxito en la prevención de las ITUs recurrentes, se sabe que, por ejemplo, *L. rhamnosus* GR-1 y *L. crispatus* CTV-05 son productoras de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub><sup>95</sup>.

A la vista de los datos de que se dispone en la actualidad, cabe afirmar que el género *Lactobacillus* es el que presenta un mayor interés en el tratamiento/prevención de las ITUs y, en particular las cepas correspondientes a

**Tabla 14. Ensayos clínicos con Probióticos en ITUs**

Probióticos	Duración tratamiento	Resultados	Referencias
<i>L. crispatus</i> GAI 98332 Estudio piloto	1 año	↓ Significativa de recurrencias	Uehara et al., 2006 <sup>100</sup>
<i>L. rhamnosus</i> GR-1 y <i>L. reuteri</i> RC-14 ECD CAP	1 año	↓ 42,6 % de recurrencias	Beerepoot et al., 2012 <sup>102</sup>
<i>L. crispatus</i> CTV05 ECD CAP	Una vez a la semana durante 10 semanas	50 % de recurrencias	Stapleton et al., 2011 <sup>101</sup>
<i>L. rhamnosus</i> SGL06 (+ arandano americano y vit.C) ECD CAP	Tres meses	72% participantes no sintomáticas y con urocultivo negativo	Montorsi et al., 2016 <sup>103</sup>
<i>L. rhamnosus</i> GR-1 y <i>L. reuteri</i> RC14 Revisión y metaanálisis		↓ Riesgo de recurrencias	Ng et al., 2018 <sup>96</sup>

ECD CAP: Ensayo clínico doble ciego, aleatorizado, frente a placebo

*L. crispatus* GAI 98332 y CTV 05, *L. rhamnosus* GR-1 y SGL06 y *L. reuteri* RC-14.

Y si bien el mayor interés de los probióticos en el caso que nos ocupa es el de evitar o disminuir la aparición de ITUs, no se puede olvidar el papel que pueden desempeñar en la prevención de la aparición de resistencias bacterianas, unido al hecho de que eliminan o disminuyen la posibilidad de aparición de candidiasis vaginal ocasionada por el uso continuado de antibióticos<sup>96</sup>.

- **Los estudios sobre el microbioma urinario están modificando la visión y tratamiento de las enfermedades urinarias y van a permitir la predicción de riesgos y desarrollar estrategias basadas en el uso de probióticos en estas patologías.**
- **Las intervenciones para reducir los efectos adversos sobre la microbiota vaginal y / o para restaurar los lactobacilos protectores pueden reducir los riesgos de ITUs.**
- **Se podrán emplear los probióticos tanto en tratamientos preventivos como en tratamiento primario como moduladores de la microbiota urinaria.**
- **Es imprescindible seleccionar nuevas cepas con mayor eficacia frente a las ITUs y efectuar estudios sobre el efecto de los probióticos en otras patologías urinarias.**

## Síndrome metabólico

La obesidad es una enfermedad metabólica cuya prevalencia ha ido en aumento durante los últimos años constituyendo en la actualidad un problema sanitario en muchos países industrializados. Alrededor de dos mil millones de personas en el mundo se encuentran en sobrepeso y un tercio de ellas son obesas.

Se calcula que en Europa casi un tercio de la población presenta un Índice de Masa Corporal (IMC) por encima de 30. En España la obesidad es más prevalente en las mujeres que en los hombres y se prevé que la prevalencia de obesidad en las mujeres españolas será del 21% en los próximos años<sup>104</sup>.

Muchas mujeres acostumbran a relacionar la llegada de la menopausia con una tendencia a ganar peso; sin embargo, desde un punto de vista científico, resulta difícil valorar si la tendencia a la ganancia ponderal después del que cese de las menstruaciones obedece a los cambios hormonales o a otros factores como el envejecimiento o los cambios en el estilo de vida. En un estudio longitudinal que incluyó más de tres mil mujeres entre 42 y 52 años seguidas durante un período de 3 años alrededor de la menopausia, se observó un incremento medio de unos 2.1 Kg, pero este incremento no se relacionaba con los cambios hormonales de la menopausia<sup>105</sup>. Por el contrario, en otro estudio longitudinal con nueve años de seguimiento, se registró que los cambios hormonales, algunas enfermedades crónicas, la escasa actividad física, la raza y la edad sí estaban asociadas con el incremento del peso y que el índice de andrógenos libre o la disminución de la SHBG se comportaban como predictores de obesidad<sup>106</sup>. Finalmente, en una revisión de los estudios realizados en mujeres jóvenes que padecían una insuficiencia ovárica primaria (IOP) se encontró que no existían evidencias de aumento de peso tras el cese de la función ovárica y que incluso, estas mujeres tienden a ser más delgadas que las mujeres que mantienen la actividad hormonal<sup>107</sup>. En definitiva, de acuerdo con estos datos, puede concluirse que **existe una tendencia al aumento del peso alrededor de la menopausia, que parece estar más en relación con el proceso de envejecimiento que con los cambios hormonales.**

Sin embargo, los cambios hormonales de la menopausia sí parece que ocasionan modificaciones en la composición corporal y en la

distribución de la grasa en el organismo. En un estudio longitudinal en mujeres entre 42 y 52 años que eran premenopáusicas o se encontraban en la perimenopausia temprana al inicio del estudio, se constató un incremento de la masa grasa de 3,4 kg y una disminución de la masa muscular de 0,23kg, con un aumento de la circunferencia abdominal a lo largo de seis años de duración del estudio<sup>108</sup>. Además, en otro estudio longitudinal en mujeres que no eran obesas, se apreció un aumento de la masa grasa total, de la masa grasa troncular y de la grasa visceral a lo largo de la transición menopáusica<sup>109</sup>. En general, **la mayoría de los estudios comunican una tendencia a adoptar un patrón androide de distribución de la grasa después de la menopausia**<sup>110</sup>.

Este aumento de la grasa a nivel abdominal puede explicarse por diversos mecanismos. Por ejemplo, cuando se evalúa la relación entre la testosterona biodisponible y la grasa visceral en mujeres de mediana edad a través de varias etapas de la transición menopáusica, la testosterona biodisponible se relaciona mejor que el estradiol con la globulina transportadora de las hormonas sexuales (SHBG) y se asocia con la grasa visceral de forma positiva, incluso después de ajustar los datos por edad<sup>111</sup>. En un estudio transversal en una amplia muestra de mujeres sanas de mediana edad incluidas en el estudio SWAN se encontró una asociación negativa de la testosterona con la adiponectina de alto peso molecular y con el receptor de leptina (sOB-R), y una asociación positiva entre la testosterona y la leptina que es una citoquina producida por los adipocitos. En este mismo estudio se encontró que además de esta relación entre la androgenicidad y las adipocinas, existía también una relación entre estas y la SHBG, de forma que los valores bajos de SHBG se asocian a perfiles menos favorables de adipocinas y parecen contribuir al acúmulo de grasa a nivel abdominal en las mujeres de mediana edad<sup>112</sup>. **En definitiva, la acumulación de grasa a nivel troncular y visceral tras la menopausia parece estar relacionada**

### **con la disminución de la SHBG y con el cambio en la relación estrógenos/andrógenos.**

Este aumento de grasa a nivel central suele asociarse a cambios en la homeostasis de la glucosa, en el perfil lipídico y en la tensión arterial constituyendo la base del denominado **Síndrome Metabólico** (SM). Actualmente, se considera al SM como un conjunto de alteraciones fisiológicas, bioquímicas, clínicas y metabólicas que incrementan el riesgo de enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus y la mortalidad por todas las causas. Aunque existen diversos criterios para su diagnóstico, en el año 2009, diversas sociedades científicas establecieron un consenso en el que se aconseja establecer el diagnóstico de SM cuando se detectan tres o más de los criterios que se muestran en la tabla 15<sup>113</sup>.

Las diferencias étnicas o raciales en la prevalencia del SM así como algunos estudios familiares y de gemelos sugieren un cierto componente genético<sup>114</sup>. El papel de la epigenética también ha sido estudiado ya que se ha demostrado que juega un papel muy importante en la patofisiología del SM, señalándose las consecuencias a largo plazo de la exposición intraútero a un ambiente nutricional adverso o de hiperglicemia<sup>115</sup>. Finalmente, se han asociado también con el SM alteraciones en los patrones de metilación de algunos genes "reloj" implicados en la regulación del ritmo circadiano<sup>116</sup>.

Además del papel de estas alteraciones hormonales y genéticas, la dieta y el sedentarismo constituyen el factor clave para el desarrollo del SM cuyas consecuencias son bien conocidas. En efecto, la obesidad es un factor determinante en el desarrollo de incontinencia urinaria, demencia, algunos tipos de cáncer (endometrial, mama y colon) y desórdenes músculoesqueléticos y especialmente osteoarticulares. Así mismo, la obesidad tiene consecuencias psicosociales importantes y en la sexualidad de muchas de las mujeres que la padecen, afectando a la calidad de vida. Pero, además, se conoce que las mujeres que

padecen un SM presentan un estado protrombótico y proinflamatorio que multiplica por dos el riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular y multiplica por cinco el riesgo de desarrollar una diabetes mellitus en los siguientes 5 ó 10 años<sup>113</sup>.

Tras la menopausia, los cambios hormonales también pueden agravar muchas de esas patologías o incrementar el riesgo de padecerlas, a la vez que cabría esperar un aumento de la prevalencia del SM por las razones expuestas anteriormente. En este sentido, el estudio SWAN corroboró un aumento de mujeres con SM durante la transición menopáusica que se relacionó con una progresiva preponderancia de la testosterona en el medio hormonal<sup>117</sup> y en diversos estudios transversales también se encontró que los cambios en la SHBG y la testosterona favorecían el desarrollo del SM en las mujeres postmenopáusicas<sup>118</sup>.

Además de las patologías y factores de riesgos señalados, algunos síntomas postmenopáusicos parecen ser más severos en las mujeres postmenopáusicas con SM y obesidad abdominal<sup>119</sup>. En un estudio transversal en un pequeña muestra de mujeres coreanas en las que se utilizó la Menopause Rating Scale, se detectó una frecuencia mayor de sofocos y de sudoración en las mujeres con SM<sup>120</sup>, y en otro estudio incluyendo más de 1900 mujeres de la misma etnia se observaba que la presencia de síntomas vasomotores presentan una mayor prevalencia en las mujeres con SM que en las que no lo padecen<sup>121</sup>.

Esta asociación era también confirmada en una revisión sistemática reciente<sup>122</sup>; sin embargo en otros estudios con diseños similares, no se apreció una mayor incidencia de insomnio<sup>123</sup> o de disfunción sexual en mujeres postmenopáusicas con SM<sup>124</sup>; ni tampoco se encontró ninguna relación entre la densidad mineral ósea y el SM en las mujeres asiáticas en la peri o postmenopausia<sup>125</sup>, aunque en otro estudio transversal sí se observaban cifras mayores de DMO en mujeres con SM, pero no se apreciaban diferencias en la prevalencia de fracturas vertebrales entre pacientes con SM y sin él<sup>126</sup>. **En resumen, la prevalencia del SM aumenta después de la menopausia asociada a la preponderancia de la testosterona, asociándose a un estado protrombótico y proinflamatorio que incrementa el riesgo cardiovascular y de diabetes mellitus. Además, en estas pacientes los síntomas vasomotores parecen estar aumentados.** (Tabla 15)

### Microbiota Intestinal y Síndrome Metabólico

La microbiota es uno de los factores ambientales involucrados en el control del peso corporal y la homeostasis energética. Así, diversos estudios proporcionan evidencia del papel crucial de la microbiota intestinal en la obtención de energía y por lo tanto en la obesidad, asociada a una menor diversidad bacteriana, actividad metabólica reducida en la producción de butirato y una disminución de

**Tabla 15. Criterios para el diagnóstico clínico del Síndrome Metabólico**

Parámetro	Puntos de corte
Circunferencia de cintura	100 cm en varones 88 cm en mujeres
TG plasmáticos	150 mg/dL (1,7 mol/L)
HDLc	< 40 mg dL (1,0 mmol/L) en varones < 50 mg/dL (1,3 mmol/L) en mujeres
Presión arterial	
Sistólica	130 mmHg
Diastólica	85 mmHg
Glucemia en ayunas	100 mg/dL



*Bacteroidetes* y aumento de *Firmicutes*, grupo del microbioma intestinal específico que se asocia con el fenotipo obeso. En una persona sana, la microbiota intestinal se compone básicamente de *Firmicutes* (60-80%) y *Bacteroidetes* (20-40%). Dentro del *phylum Firmicutes* se encuentran los *Lactobacilliales*, bacterias probióticas que aportan efectos beneficiosos para la salud, como el de mantener la correcta actividad del sistema inmune o prevenir la inflamación crónica. Además, la composición de la microbiota se ve influenciada por la dieta del huésped, ya que los diferentes compuestos de la misma y su proporción promueven el crecimiento de un tipo bacteriano u otro. Así, las dietas ricas en grasa disminuyen la proporción *Bacteroidetes/Firmicutes*, donde *Firmicutes* se asocia a un aumento del almacenamiento de grasa, favoreciendo de este modo la obesidad y la reducción de bifidobacterias, lo cual determina un aumento de la permeabilidad intestinal con aumento de LPS (lipopolisacárido) plasmático y aumento de la endotoxemia metabólica, factor desencadenante de inflamación sistémica crónica, con un aumento de citocinas proinflamatorias, afectando negativamente a la tolerancia

de la glucosa y conduciendo a la resistencia a la insulina y el aumento de peso corporal. La endotoxemia metabólica produce una disregulación en el proceso inflamatorio y provoca un aumento de peso corporal y la diabetes. El sistema LPS / CD14 establece el nivel de sensibilidad a la insulina y la aparición de la diabetes y obesidad. Existe una correlación inversa entre la riqueza microbiana intestinal y el riesgo metabólico, donde las personas con riqueza bacteriana baja (<480 000 genes bacterianos) consumen menos fruta, vegetales y pescado, en comparación con las que tienen alta riqueza bacteriana. Así mismo, se ha constatado que la prevalencia de la baja riqueza bacteriana en personas obesas, aumenta el riesgo metabólico (8-40%).

Teniendo en cuenta estas premisas, se han realizado múltiples ensayos clínicos con distintas cepas probióticas, cuya finalidad ha sido en todos los casos el establecimiento de su posible actuación positiva sobre uno o más de los factores implicados en el síndrome metabólico. En la tabla 16 se muestran los resultados obtenidos en distintos ensayos clínicos, así como en los más recientes metaanálisis.

**Tabla 16. Selección de ensayos clínicos y metaanálisis sobre el efecto de distintos probióticos en factores implicados en el SM**

Cepa probiótica	Duración ensayo	Resultados	Referencia
<b>Ensayos clínicos</b>			
<i>L. reuteri</i> NCIMB 30242	9 semanas	↓ LDLc, Ct, noHDLc, ApoB-100, ratio LDLc/HDLc, PCR	Jones et al., 2012 <sup>127</sup>
<i>L. gasseri</i> SBT2055	12 semanas	↓ IMC, perímetro cintura, grasa visceral, masa grasa corporal	Kadooka et al., 2013 <sup>128</sup>
<i>L. plantarum</i>	90 días	↓ Ct, LDLc, glucemia, homocisteína	Barreto et al., 2014 <sup>129</sup>
<i>L. acidophilus</i> La-5 y <i>B. animalis</i> subsp lactis BB-12	6 semanas	↓ TNF, resistina, IL-10, HbA1c, LDLc Ct, LDLc	Tonucci et al., 2017 <sup>130</sup>
<i>L. reuteri</i> <i>L. plantarum</i>		↓ LDLc	Wu et al., 2017 <sup>131</sup>
<i>L. acidophilus</i> <i>L. casei</i> <i>B. bifidum</i>	12 semanas	↑ Sensibilidad a la insulina HDLc	Tajabadi-Ebrahimi et al., 2017 <sup>132</sup>

(Cont.)

Cepa probiótica	Duración ensayo	Resultados	Referencia
<b>Ensayos clínicos (Cont.)</b>			
<i>B. animalis</i> subsp lactis HN019	45 días	↓ TNF , IMC, IL-6, ,LDLc, Ct	Bernini et al., 2016 <sup>133</sup>
	90 días	↓ IL-6, homocisteína, ↑ adiponectina	Bernini et al., 2018 <sup>134</sup>
<i>L. acidophilus</i> <i>L. casei</i> , <i>L. rhamnosus</i> <i>L. bulgaricus</i> , <i>B. breve</i> , <i>B. longum</i> <i>Streptococcus thermophilus</i>	6 semanas	↓ Glucosa en ayunas ↑ HDLc	Razmpoosh et al., 2019 <sup>135</sup>
<b>Metaanálisis</b>			
Distintas cepas <i>Lactobacillus</i> y <i>Streptococcus</i> (11 EC)	2-8 semanas	↓ Ct, LDLc	Shimizu et al., 2015 <sup>136</sup>
Distintas cepas <i>Lactobacillus</i> , <i>Bifidobacterium</i> y <i>Streptococcus</i> (25 EC)	8 semanas	IMC Peso corporal	Zhang et al, 2015 <sup>137</sup>
Distintas cepas <i>Lactobacillus</i> (15 EC)	3-12 semanas	↓ Ct, LDLc	Wu et al., 2017 <sup>131</sup>
Distintas cepas <i>Lactobacillus</i> y <i>Bifidobacterium</i> (13 EC)	Distinta duración	↓ LDLc, Ct, TG Presión arterial	Hendijani & Akbari, 2018 <sup>138</sup>
Distintas cepas <i>Lactobacillus</i> y <i>Bifidobacterium</i> (18 EC)	3-24 semanas	↓ Masa grasa corporal y masa grasa periférica LDLc Discreta en IMC, perímetro de cadera, masa grasa muscular	Dong et al., 2019 <sup>139</sup>
Distintas cepas <i>Lactobacillus</i> y <i>Bifidobacterium</i> (32 EC)	4-12 semanas	↓ Ct	Zheng et al., 2019 <sup>140</sup>
Distintas cepas <i>Lactobacillus</i> , <i>Bifidobacterium</i> y <i>Streptococcus</i> (105 EC)	2-28 semanas	↓ Peso corporal, IMC, masa grasa corporal, tejido adiposo visceral, perímetro de cintura, glucosa en ayunas, Hb glicosilada, resistencia a la insulina, glucosa en ayunas	Koutnikova et al., 2019 <sup>141</sup>
Distintas cepas <i>Lactobacillus</i> , <i>Bifidobacterium</i> + <i>prebióticos</i> (16 EC)	6-12 semanas	↓ PCR hs, MDA ↑ Capacidad antioxidante, NO, GSH	Zheng et al., 2019 <sup>142</sup>

Según se desprende de los resultados que se presentan en la tabla 16, distintas cepas probióticas, pertenecientes fundamentalmente a los géneros *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, pueden actuar de forma positiva en algunos de los parámetros implicados en el síndrome metabólico, mejorando la obesidad, la inflamación y las complicaciones metabólicas asociadas a través de varios mecanismos, que incluyen la inhibición de la adherencia de patógenos a la mucosa intestinal, estabilización de la estructura de la comunidad microbiana

y mejoras en la integridad de la mucosa y la función de barrera por enfermedad, lesión o estrés.

Sin embargo, tal y como se puede observar tanto en los ensayos clínicos como en los meta análisis realizados, no todos ellos tienen efecto sobre los mismos parámetros, lo cual es debido al hecho bien conocido de la existencia de diferencias intergenéricas e interespecíficas en cuanto a su actuación, así como de las distintas cepas de una misma especie. A ello se añaden las distintas circunstancias de las

participantes en cada ensayo, en los que podía predominar como característica principal bien la obesidad, bien la alteración del perfil lipídico, bien la existencia de DM2, hechos que han determinado en gran medida el establecimiento de los parámetros a considerar por parte de los equipos investigadores. Y si bien, en términos generales, las mejorías observadas en los distintos parámetros han de ser calificadas como discretas, los datos procedentes de los distintos ensayos clínicos apuntan hacia la posibilidad de empleo como coadyuvantes de los probióticos en pacientes afectadas de SM. A sus efectos positivos hay que añadir su alto grado de seguridad.

## Enfermedad inflamatoria intestinal

El término enfermedad inflamatoria intestinal incluye principalmente la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa. Se trata de enfermedades de carácter crónico, en las que se alteran períodos de exacerbación y de remisión de los síntomas. Aunque no se conoce con exactitud la etiopatogenia de esta enfermedad, se acepta que surge cuando en personas genéticamente predispuestas interaccionan determinados factores ambientales, dando lugar a la generación de una respuesta inmune exagerada frente a un antígeno presente en el lumen intestinal, respuesta que no es convenientemente abolida por los mecanismos responsables de este cometido, y que promueve la aparición y mantenimiento del proceso inflamatorio. Además, se ha descrito la existencia de un proceso inflamatorio intestinal en la "pouchitis" (o reservoititis), que surge en el 35%-40% de pacientes a quienes se les ha realizado una proctocolectomía.

Los diferentes estudios preclínicos realizados en modelos experimentales de colitis en animales de experimentación han propuesto distintos mecanismos involucrados en el efecto antiinflamatorio intestinal de los probióticos, íntimamente relacionados con los mencionados anteriormente<sup>143</sup>:

- a) Competición con bacterias nocivas por el sitio de fijación al epitelio, lo que secundariamente tiene un impacto positivo en la permeabilidad intestinal, al impedir el paso de antígenos luminales a la lámina propia.
- b) Inhibición del crecimiento y/o inducción de la muerte de bacterias potencialmente patógenas mediante la producción de compuestos antibacterianos o la reducción del pH.
- c) Producción de nutrientes importantes para la función intestinal, ya que se ha postulado que la deficiencia de ácidos grasos de cadena corta puede estar relacionada con la aparición de la EII, y los probióticos, gracias a su actividad metabólica, pueden revertir esta situación.
- d) Modulación de la respuesta inmune de la mucosa del hospedador.

Aunque han sido numerosos los ensayos clínicos realizados con los probióticos en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal<sup>144,145</sup>, los resultados más destacables están relacionados con su eficacia en el tratamiento de la colitis ulcerosa o de la "pouchitis"; concretamente, los obtenidos con *Escherichia coli* Nissle 1917, con la mezcla de probióticos denominada VSL#3 (*Lactobacillus casei*, *L. plantarum*, *L. acidophilus*, *L. delbrueckii ssp. bulgaricus*, *Bifidobacterium longum*, *B. breve* y *B. infantis*) o con la levadura *Saccharomyces boulardii*. En estos estudios se comprueba que el tratamiento probiótico en pacientes con colitis ulcerosa mostraba una eficacia similar a la obtenida con el ácido 5-aminosalicílico o mesalazina, fármaco ampliamente utilizado en el tratamiento de mantenimiento del estado de remisión de esta enfermedad. Algunos estudios más recientes han propuesto el efecto aditivo que pueden presentar estos probióticos cuando se asocian con la terapia estándar. Es interesante comentar que el tratamiento probiótico en la pouchitis, tanto con la mezcla de probióticos VSL#3 como con *Lactobacillus rhamnosus* GG, ha demostrado un

claro beneficio terapéutico, al comprobarse que son capaces de mantener durante mayor tiempo la remisión inducida con antibióticos

en un porcentaje mayor de pacientes con *pouchitis*, en comparación con los que reciben tratamiento placebo.

**Tabla 17. Diversas enfermedades frente a las que los probióticos han demostrado un potencial efecto beneficioso en humanos**

Enfermedad	Probiótico	Efecto	Referencia
<b>Colitis ulcerosa/ pouchitis</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Escherichia coli</i> Nissle 1917.</li> <li>• VSL#3 (<i>L. casei</i>, <i>L. plantarum</i>, <i>L. acidophilus</i>, <i>L. delbrueckii ssp. bulgaricus</i>, <i>B. longum</i>, <i>B. breve</i> y <i>B. infantis</i>).</li> <li>• <i>Saccharomyces boulardii</i>.</li> </ul>	Mantenimiento del estado de remisión de los síntomas.	Abraham & Quigley, 2017 Derwa et al., 2017
<b>Diarrea aguda</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>L. acidophilus</i>, solo o junto a <i>B. bifidum</i>.</li> <li>• <i>L. casei</i> DN114.</li> <li>• <i>B. longum</i>.</li> <li>• <i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745.</li> <li>• <i>L. reuteri</i> DSM 17938.</li> <li>• <i>L. rhamnosus</i> GG.</li> <li>• <i>L. rhamnosus</i> HN001.</li> <li>• <i>Streptococcus thermophilus</i>.</li> <li>• <i>L. bulgaricus</i>.</li> </ul>	<p>Reducción de la gravedad y duración de la diarrea.</p> <p>Reducción de su incidencia asociada tras la administración antibióticos.</p> <p>Supresión de la reactivación de la diarrea por sobreinfección por <i>Clostridium difficile</i> tras uso de antibióticos.</p>	Giddings et al., 2016 Ahmadi et al., 2015 Urbańska et al., 2016 Goldenberg et al., 2017 Guo et al., 2019
<b>Síndrome de intestino irritable</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>L. plantarum</i> 299v (DSM 9843).</li> <li>• <i>L. casei</i>.</li> <li>• <i>B. bifidum</i> MIMBb75.</li> <li>• <i>Escherichia coli</i> DSM17252.</li> <li>• <i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745.</li> </ul>	Mejora de la sintomatología a través de la reducción significativa del dolor y la distensión abdominal.	Ford et al., 2018
<b>Alergia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Lactobacillus</i> sp.</li> <li>• <i>Bifidobacterium</i> sp.</li> </ul>	<p>Reducción de la severidad de los síntomas:</p> <p>Aumento de IgA</p> <p>Reducción de TNF- <math>\alpha</math></p> <p>Aumento de IL-10</p> <p>Reducción de <i>Clostridium</i> sp.</p> <p>Aumento de la absorción de isoflavonas.</p>	Wickens et al., 2012 Borchers et al., 2009 Gill & Prasad, 2008 Kim et al., 2008 Takahashi et al., 2006 Torii et al., 2007 Viljanen et al., 2005 Hellings et al., 2006
<b>Intolerancia a la lactosa</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Streptococcus thermophilus</i>.</li> <li>• <i>L. bulgaricus</i>.</li> </ul>	Reducción de los síntomas ya que poseen actividad galactosidasa interviniendo en la digestión de la lactosa.	Wilt et al., 2010
<b>Afecciones dermatológicas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Roseomonas mucosa</i>.</li> <li>• <i>L. johnsonii</i>.</li> <li>• <i>Streptococcus thermophilus</i>.</li> <li>• <i>L. fermentum</i>.</li> <li>• <i>L. salivarius</i>,</li> <li>• <i>L. casei</i>.</li> <li>• <i>Bifidobacterium</i> sp.</li> </ul>	<p>Protección frente a colonización de patógenos.</p> <p>Mejoría clínica y reducción del proceso inflamatorio local.</p> <p>Reducción significativa del dolor, descamación y prurito.</p>	Yu et al., 2019 Huang et al., 2017 Navarro-Lopez et al., 2018 Myles et al., 2018 Nakatsuji et al., 2017 Blanchet-Rethore et al., 2017 Di Marzio et al., 2003

## Diarrea

La diarrea se define como un síndrome caracterizado por un incremento en la frecuencia, el peso y/o el contenido de agua en las heces. De forma general, se trata de una respuesta inespecífica del intestino ante diferentes situaciones, incluyendo:

- presencia en el lumen intestinal de toxinas o microorganismos patógenos: diarrea del viajero, infección intestinal por Rotavirus y toxiinfecciones alimentarias.
- falta de absorción de sustancias osmóticamente activas: malabsorción de lactosa
- consumo de fármacos: diarrea post-antibiótica.
- lesiones en la mucosa intestinal: enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa y síndrome del intestino irritable.

Entre los mecanismos involucrados en estos efectos se incluyen:

- a) Competición con virus o bacterias patógenas por sus sitios de unión a las células epiteliales, impidiendo de esta forma la alteración de la permeabilidad intestinal que puedan originar, así como la consiguiente translocación bacteriana.
- b) Inhibición del crecimiento de bacterias potencialmente patógenas debido a la producción de bacteriocinas.
- c) Mejora de los mecanismos de defensa del tracto gastrointestinal, como pueden ser un posible aumento en la secreción de IgA, así como en la producción de moco.

Son numerosos los estudios que ponen de manifiesto el efecto beneficioso de los probióticos en procesos diarreicos en la salud de nuestra especie. Un caso especial de diarrea aguda es la denominada como "diarrea del viajero", que afecta principalmente a los viajeros procedentes de países desarrollados que visitan lugares con una deficiente higiene. En

esta situación, se ha propuesto que los probióticos *Lactobacillus acidophilus*, solo o junto a *Bifidobacterium bifidum*, *L. casei* o *Saccharomyces boulardii* ejercen un efecto beneficioso en esta situación<sup>146</sup>.

En las diarreas aguda infecciosas, como las ocasionadas por rotavirus, se ha descrito la eficacia de probióticos como *L. reuteri* DSM 17938, *L. rhamnosus* GG, *Saccharomyces boulardii* o *Streptococcus thermophilus*, así como distintas bifidobacterias; el tratamiento con estas bacterias reduce la gravedad y la duración de la diarrea, aproximadamente 1 día en niños y niñas<sup>147,148</sup>.

La diarrea asociada al tratamiento con antibióticos puede ser de carácter agudo o de curso crónico, y se deriva de una modificación en la composición de la microbiota intestinal por la acción antimicrobiana que caracteriza a estos fármacos, habiéndose descrito una reducción en el número de lactobacilos y bifidobacterias. Varios estudios han demostrado la capacidad de las leches fermentadas con probióticos de disminuir la incidencia de diarrea asociada tras la administración de ampicilina o eritromicina. Entre estos probióticos se incluyen *Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus casei* DN114, *L. bulgaricus* o *Streptococcus thermophilus*. Por otra parte, la administración de *L. casei* DN114, *L. rhamnosus* HN001, *L. acidophilus* NCFM o *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745, suprimen la reactivación de la diarrea debida a la sobreinfección por *Clostridium difficile* tras el uso de antibióticos, sobre todo en ancianos, diabéticos, malnutridos y pacientes con insuficiencia renal crónica o inmunodepresión. En el caso de *S. boulardii*, se demostró que, aunque no previene la infección por *Clostridium difficile*, la administración de esta levadura reduce significativamente la recidiva pos-tratamiento del 22% al 9%<sup>149, 150</sup>.

El empleo de probióticos en el tratamiento de la diarrea y la distensión abdominal asociada al síndrome del intestino irritable (SII) es más controvertido, debido a que los ensayos clínicos se han hecho con un número de pacientes demasiado reducido como para

tener suficiente potencia estadística. De todas formas, se ha demostrado una significativa reducción del dolor y distensión abdominal en pacientes con SII que recibieron *Lactobacillus plantarum* 299v (DSM 9843) o *L. casei*, en comparación con los pacientes que recibieron placebo, especialmente en quienes el SII se asocia con diarrea. También se ha comprobado que el tratamiento con probióticos, como *Bifidobacterium bifidum* MIMBb75, *Escherichia coli* DSM17252 o *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745, se asocia con una mejora en la calidad de vida de las personas que padecen SII <sup>151</sup>.

## Enfermedades de tipo alérgico

El término "alergia" fue utilizado por primera vez en 1906 definiéndose como una "reactividad específicamente alterada del organismo". Actualmente, la alergia se define como una hipersensibilidad alérgeno-específica mediada por el sistema inmune y que puede llevar a la aparición de varias enfermedades a través de distintos mecanismos patológicos. La alergia aparece cuando el sistema inmune de una persona reacciona frente a una sustancia, conocida como alérgeno, que en principio podría considerarse como inofensiva. Es importante indicar que la alergia no constituye una enfermedad en sí misma, sino más bien un mecanismo que conduce a la enfermedad. Clínicamente, se puede manifestar en forma de distintos trastornos como son la anafilaxia, la urticaria, el angioedema, la rinoconjuntivitis alérgica, el asma alérgica, la enfermedad del suero, la vasculitis alérgica, neumonitis por hipersensibilidad, dermatitis atópica (eczema), dermatitis de contacto o granulomatosas. A todo esto, hay que sumar el gran espectro de hipersensibilidad inducida por alimentos o fármacos. Por tanto, la alergia se puede manifestar en prácticamente cualquier órgano; sin embargo, es la piel y las mucosas donde aparece con mayor frecuencia <sup>152</sup>.

La alergia está asociada a un desequilibrio de las poblaciones linfocitarias que median la respuesta inmunitaria, Th1/Th2, dirigido a una activación de la producción de citoquinas Th2 con la liberación de IL-4, IL-5 e IL-13, y la producción de IgE. Este proceso suele comenzar en los primeros tres meses de vida y está determinada por una multitud de factores genéticos, moleculares y ambientales. En los últimos años su prevalencia se ha incrementado drásticamente, afectando en la actualidad a un 30-40% población mundial. Este aumento es debido en parte a una multitud de factores ambientales entre los que se incluyen los hábitos de higiene, el aumento del uso de antibióticos, exposición a luz ultravioleta y sustancias químicas así como cambios en el estilo de vida, particularmente en la dieta <sup>153-155</sup>. Estos cambios ambientales pueden resultar en una alteración de la población microbiana (*disbiosis*) y de sus metabolitos <sup>156</sup>. De hecho, a finales de los años noventa se postuló la "hipótesis de la biodiversidad", que propone que una disminución de la diversidad microbiana constituye la mayor causa de esta epidemia alérgica <sup>157</sup>. Es por esto que en los últimos años el papel del microbioma en la alergia ha ganado atención como estrategia de intervención para disminuir la prevalencia a través del uso de probióticos.

Son numerosos los ensayos que observan que la administración de probióticos muestra efecto beneficioso en pacientes con alergia incluyendo eczema, rinoconjuntivitis, dermatitis atópica, rinitis y asma. Sin embargo, no todos los probióticos son efectivos en la prevención y/o tratamientos de la reacción alérgica, y la gran parte de sus mecanismos de acción son específicos de especie y/o de cepa microbiana, así como tiempo-dependiente <sup>158</sup>. Como se ha comentado previamente, la administración de probióticos puede promover cambios en la composición de la microbiota y, secundariamente, en la producción de citoquinas por parte de las células involucradas en la respuesta inmunitaria. Sin embargo, los estudios realizados hasta el momento revelan

que los resultados obtenidos son controvertidos, no conociéndose con exactitud los mecanismos de acción por los que pueden actuar. En este sentido, se han propuesto diferentes mecanismos en la prevención y tratamiento de la alergia por parte de los probióticos, entre los que se incluyen:

- **Efecto inmunomodulador.** Los probióticos dificultarían, o incluso impedirían, el desarrollo de la respuesta de tipo alérgico y, en consecuencia, la aparición de alergia. Los probióticos pueden intervenir en el proceso de maduración del tejido linfoide, equilibrando la generación de citoquinas pro y antiinflamatorias en el intestino. Uno de los principales efectos inmunomoduladores de los probióticos es el aumento en la producción de IFN- $\gamma$  a nivel sistémico, este mecanismo podría servir para regular el desequilibrio Th2 característico de la respuesta alérgica. Este efecto se ha podido comprobar en modelos experimentales de alergia en animales, de forma que la administración de *Lactobacillus casei* Shirota a ratones, suprime la producción de IgE *in vivo* al promover una respuesta de tipo Th1 mediada por IL-12. Otros estudios, en modelos experimentales *in vitro* e *in vivo*, han mostrado la capacidad de diferentes cepas de probióticos de suprimir la respuesta Th2 e inhibir la producción de IgE, IgG1, IgA e IL-4, así como aumentar IFN- $\gamma$ , TGF- $\beta$  e IL-10<sup>37, 159-161</sup>. Además, se ha visto que el consumo de probióticos produce un descenso de  $\alpha$ -1 anti-tripsina, TNF- $\alpha$  sérico y cambios en TGF- $\beta$  y otras citoquinas<sup>162</sup>. En el ámbito pediátrico, un estudio llevado a cabo en niñas y niños con alergia a la leche de vaca, se produjo un aumento de los niveles de IgA y se redujeron los de TNF- $\alpha$  en el grupo tratado con *Lactobacillus rhamnosus* GG en comparación con el placebo<sup>163</sup>. Igualmente, quienes presentaron dermatitis atópica y se les administró *L. rhamnosus* GG se pudo observar un aumento en la producción de citoquinas antiinflamatorias, como la IL-10.
- **Estimulación de los receptores Toll-like (TLRs).** Algunas investigaciones han apuntado que el efecto protector de los probióticos contra la alergia se basa en la estimulación de TLRs, como se evidenció en un ensayo llevado a cabo en niños y niñas con eczema<sup>164</sup>. De hecho, un estudio en ratones demostró que el efecto de *Lactobacillus reuteri* en la respuesta a la alergia de las vías respiratorias era dependiente de TLR-9<sup>165</sup>.
- **Mejora de la función barrera.** Como se ha comentado anteriormente, los probióticos podrían competir por los sitios de unión de los potenciales alérgenos a los enterocitos, aumentando así el efecto barrera y produciendo una disminución en la inflamación intestinal local que se puede generar, lo que sería útil en el tratamiento de alergias alimentarias. Este mecanismo ha sido apoyado por algunos estudios en los que se ha demostrado que *L. rhamnosus* GG aumenta los mecanismos de barrera endógenos en pacientes con dermatitis atópica y alergias alimentarias, y produce una disminución de la inflamación intestinal. Cuando se sustituye la leche de vaca en niños y niñas con alergia, por una fórmula de suero hidrolizado suplementada con *L. casei*, se detecta una disminución de TNF- $\alpha$  en heces, lo que podría deberse a una potenciación del efecto barrera del intestino frente a la entrada de compuestos extraños. Además, la intensidad del eczema fue menor en lactantes cuyas madres consumían *Lactobacillus* GG.
- **Promoción de la hidrólisis enzimática de las moléculas alergénicas.** Este mecanismo se ha propuesto en el efecto del probiótico en procesos alérgicos asociados a las proteínas de la leche, donde posiblemente actúen degradando estas proteínas en pequeños péptidos y aminoácidos.

En los últimos diez años se han publicado más de 50 ensayos clínicos controlados frente a placebo para evaluar los efectos de distintos probióticos en el tratamiento y prevención de enfermedades alérgicas. En ellos se ha puesto de manifiesto que el uso de cepas de probióticos como *Bifidobacterium longum* o *Lactobacillus acidophilus* reducen la severidad de los síntomas en rinitis y asma. Además, estudios realizados en mujeres embarazadas de familias con antecedentes de enfermedad atópica, el consumo del probiótico *L. rhamnosus* GG confiere protección en su descendencia frente al eczema atópico, junto con la reducción en la proporción de quienes presentaron dermatitis atópica en los dos primeros años de vida. Desafortunadamente, y a pesar de estos prometedores resultados, estudios posteriores llevados a cabo por otros grupos de investigación no han podido corroborar estas observaciones. Además, parece que la administración de probióticos a la madre durante el embarazo y en las primeras semanas de vida de su descendencia, no se traduce en una reducción evidente en la incidencia de rinitis alérgica o de asma en esta última. Se hace necesaria la realización de nuevos estudios, que permitieran determinar la existencia de determinados grupos de población que pudieran tener un beneficio terapéutico tras la administración de los probióticos.

En este sentido, es importante destacar que, aunque existe un gran interés en el manejo del microbioma mediante el uso de probióticos como estrategia terapéutica con el objetivo de modular la respuesta inmunitaria, se han de tener en cuenta determinados factores clave como pueden ser el sexo y la edad, tal y como se ha puesto de manifiesto en estudios realizados en ratones. En este sentido, se ha visto que en la madurez existe una disminución en la función de los TLRs, que podría explicarse por la reducción de los niveles de receptores funcionales en macrófagos<sup>166</sup>. Dichos factores son fundamentales también en algunas enfermedades alérgicas. Estudios

epidemiológicos y clínicos han puesto de manifiesto la influencia del sexo y la edad en la incidencia y patología de estas enfermedades. Por ejemplo, en la infancia, el asma es más frecuente en los hombres que en las mujeres, invirtiéndose esta relación en la adolescencia. En la edad adulta, se ve un incremento de la prevalencia de asma en más del 20% en mujeres que en hombres.

Las investigaciones vinculan los síntomas alérgicos en mujeres con cambios claves como la menopausia. Los resultados han asociado las variaciones hormonales de progesterona y estrógeno con el incremento de la severidad de las reacciones alérgicas en la menopausia<sup>167</sup>. Adicionalmente, factores metabólicos, factores sociales, dietéticos, neurosicológicos, así como diferencias en la composición de la microbiota, podrían contribuir al aumento de la incidencia de estas enfermedades en mujeres en periodo de menopausia. Durante la menopausia, la composición de la microbiota intestinal cambia, observando un aumento de *Escherichia coli*, *Clostridia* sp, *Lactobacillus* sp. y determinados hongos o levaduras, al mismo tiempo que el nivel de estrógenos disminuye. En este sentido, diferentes estudios llevados a cabo en mujeres han demostrado que la microbiota puede ser influenciada por los niveles de estrógenos, y que a su vez esta microbiota también impactaría de forma significativa sobre los niveles de estas hormonas, a través de la secreción de  $\beta$ -glucuronidasa, enzima que descompone los estrógenos en sus formas activas. En consecuencia, es plausible que el tratamiento con los probióticos en las enfermedades alérgicas pueda revertir el cambio de la composición microbiana intestinal y regule o amortigüe los cambios en los niveles de estrógenos. Los probióticos podrían también incrementar la biodisponibilidad de isoflavonas, cuyo consumo se ha asociado con cambios en los niveles de estrógenos en periodos postmenopáusicos. Los mecanismos por los cuales los probióticos pueden aumentar las isoflavonas no son totalmente



conocidos. Diversos estudios han demostrado que determinadas cepas de lactobacilos y bifidobacterias poseen la enzima  $\beta$ -glucosidasa, que transforma los heterósidos en geninas, las cuales conforman la forma bioactiva de las isoflavonas. Esto ha sido también confirmado por estudios llevados a cabo en mujeres donde se observan que el consumo de probióticos incrementaba sustancialmente la liberación de geninas del tipo isoflavona y su absorción intestinal, mejorando así la biodisponibilidad del fitoestrógeno. Otros estudios han sugerido que los probióticos no solo podrían mejorar la bioactividad de las isoflavonas a través del mecanismo propuesto, sino que también podrían hacerlo reduciendo el nivel de *Clostridia* sp. Esta población bacteriana también está implicada en la conversión de fitoestrogenos, de forma que el consumo de probióticos como *Lactobacillus casei* reduciría el contenido en clostridios, facilitando la actividad atribuida a las isoflavonas. Aunque prometedores, todos los efectos están sujetos a mucho debate, dado que algunos resultados son controvertidos y los estudios son escasos, siendo por tanto necesaria una mayor investigación en esta dirección.

## Intolerancia a la lactosa

Otra de las aplicaciones propuestas para el uso de probióticos es la intolerancia a la lactosa. Se trata de una situación en la que existe una deficiencia de la enzima lactasa, presente en el intestino delgado y encargada en la digestión de la lactosa, el principal azúcar en la leche de los mamíferos. El resultado es que este disacárido pasa inalterado al intestino grueso, donde tras ser fermentado por la microbiota intestinal, tiene lugar la producción de agua, ácidos grasos y gases, que ocasionan síntomas como diarrea, dolor o distensión abdominal. Cerca del 70% del total de la

población mundial presenta intolerancia a la lactosa, mientras que en España esta intolerancia la presenta el 30% de la población total, y dentro de ésta, el 50% es población anciana. La eficacia de los probióticos en el tratamiento de la sintomatología asociada a la intolerancia de la lactosa vendría dada por:

- a) **Un incremento de la actividad lactasa** en el intestino delgado por parte de las bacterias productoras de ácido láctico.
- b) **La fermentación de azúcares**, principalmente lactosa, en ácidos orgánicos como el ácido láctico y el acético, favoreciendo de esta forma la digestión de la lactosa.

Los cambios hormonales producidos en la mujer durante la menopausia podrían provocar la reducción en la producción de lactasa y dar lugar a la intolerancia de la lactosa. Aunque la estrategia terapéutica podría ser evitar cualquier producto lácteo, en estados postmenopáusicos esta estrategia podría ser peligrosa, principalmente debido a la reducción de la densidad ósea que caracteriza a este periodo. En consecuencia, el consumo de probióticos durante la postmenopausia en mujeres intolerantes a la lactosa se convierte en una estrategia terapéutica de gran relevancia. Algunos estudios han demostrado que existen diferentes especies de probióticos que presentan la enzima  $\beta$ -galactosidasa y/o actividad lactasa pudiendo por tanto intervenir en la digestión de la lactosa<sup>168</sup>. Se ha podido comprobar que el consumo de yogur conteniendo concentraciones elevadas de *Streptococcus thermophilus* y *Lactobacillus bulgaricus* (superiores a  $10^8$  UFC/ml de yogur) reduce los síntomas de intolerancia a la lactosa. Recientemente, un estudio piloto ha mostrado la eficacia de una combinación de probióticos con cepas con actividad  $\beta$ -galactosidasa. Sin embargo, el beneficio de su consumo directo es menos claro y son pocos los estudios existentes.

## Afecciones dermatológicas

Hasta el momento existen pocos ensayos clínicos que hayan valorado el efecto de los probióticos en la prevención y el tratamiento de enfermedades dermatológicas, siendo la dermatitis atópica frente a la que se han realizado el mayor número de estudios. Mayoritariamente, se ha estudiado el impacto tras la administración oral de los probióticos, y de forma general, los ensayos clínicos disponibles dieron resultados positivos con la mejora de las condiciones de la piel después del tratamiento con el probiótico<sup>169</sup>. En relación con la dermatitis atópica, un reciente metanálisis realizado con estudios en población pediátrica, ha puesto de manifiesto que la administración oral de probióticos como *Lactobacillus fermentum*, *Lactobacillus salivarius* o una mezcla de distintas cepas probióticas presenta un efecto beneficioso en la prevención y/o desarrollo de esta afección dermatológica<sup>170</sup>. Asimismo, la administración oral diaria durante 12 semanas en pacientes con dermatitis atópica de una mezcla de cepas de *Bifidobacterium sp.* junto con *Lactobacillus casei*, se tradujo en una mejora de las manifestaciones asociadas a la enfermedad cuando se comparó con pacientes controles<sup>171</sup>.

En relación con el impacto tras la administración tópica, se han llevado a cabo algunos estudios con comensales cutáneos, incluyendo estafilococos coagulasa-negativos o *Roseomonas mucosa*, con los que se observó una protección frente a la colonización por patógenos (*Staphylococcus aureus*), junto con la mejoría clínica y reducción del proceso inflamatorio local asociado a la dermatitis atópica<sup>172,173</sup>. La aplicación tópica en las lesiones de probióticos, como *Lactobacillus johnsonii* o *Streptococcus thermophilus*, se tradujo en una reducción de la colonización de *S. aureus*, junto a la mejoría significativa en el dolor, la descamación y el prurito características de la dermatitis atópica<sup>174,175</sup>.

Asimismo, la deficiencia estrogénica producida en la menopausia provoca una serie de

cambios orgánicos que alteran la piel, entre los que se incluyen un descenso del colágeno cutáneo y envejecimiento de la piel. Recientemente, se ha demostrado el papel que la microbiota tiene en la regulación del ciclo vital de los estrógenos. Es precisamente por esto por lo que el empleo de probióticos para el tratamiento de afecciones dermatológicas durante la menopausia podría convertirse en una estrategia terapéutica de gran valor.

## Procesos depresivos

La depresión severa es un desorden complejo y multifactorial caracterizado por alteraciones en el funcionamiento normal, que puede ir acompañado de distintas comorbilidades. Afecta al 20% de la población en algún momento de su vida. En distintos estudios se ha podido demostrar que los procesos depresivos presentan relación con los perfiles metabólicos, marcadores de la inflamación y estrés oxidativo, pudiendo dar lugar a una desregulación del cortisol con el consiguiente desarrollo de resistencia a la insulina. En cuanto al estatus oxidativo, se ha observado que la disminución de los niveles de antioxidantes, particularmente de GSH, está asociada a un aumento de la severidad de la anhedonia, propia de los procesos depresivos, así como a la neuroinflamación y estrés oxidativo en pacientes que sufren depresión<sup>176</sup>.

En cuanto al papel que podrían desempeñar los probióticos en los procesos depresivos, se sabe que la microbiota intestinal puede mediar efectos sobre la salud mental a través del eje intestino/cerebro, un sistema de comunicación bidireccional entre el tracto gastro intestinal y el sistema nervioso central (SNC). Este eje comprende la integración de las señales neuronales, hormonales e inmunológicas<sup>177</sup>, estando demostrado que juega un importante papel en la modulación de la salud física y mental<sup>178,179</sup>. Se apunta hacia el hecho de que los metabolitos del triptófano desempeñan un

papel significativo en la interacción entre el intestino y el cerebro: el triptófano es convertido en serotonina (5-HT), parte de la cual se metaboliza en kynurenina, particularmente en condiciones inflamatorias. Posteriormente, la kynurenina puede ser convertida en ácido antranílico, ácido kinurénico y ácido quinólico; estos dos últimos poseen propiedades neuro-moduladoras<sup>180,181</sup>. Por otra parte, la microbiota intestinal, en determinadas situaciones, puede afectar a la salud mental a través de la estimulación del estatus inflamatorio. Así, numerosos estudios han puesto de manifiesto que diversas citocinas proinflamatorias, como la IL-6 y el TNF-alpha se encuentran aumentadas en pacientes con depresión<sup>182,183</sup>. La causa de este incremento en las citocinas proinflamatorias en pacientes con depresión no está totalmente aclarada. Se hipotetiza sobre el hecho de que el aumento del estatus inflamatorio puede ser el resultado de un intestino con la permeabilidad alterada, con la consiguiente disminución de la función de barrera, que ocasiona un aumento en el paso de microbios y otros promotores del proceso inflamatorio a través del epitelio intestinal. Cuando la barrera epitelial se encuentra alterada, puede permitir el paso de productos microbianos como el LPS (lipopolisacárido), que activan la respuesta inmunoinflamatoria<sup>183</sup>. Esta inflamación sistémica puede influenciar el funcionamiento cerebral a través de las citocinas proinflamatorias que atraviesan la barrera hemato-encefálica. Así, se puede afectar la vía de señalización serotoninérgica, contribuyendo a los síntomas de la depresión<sup>184</sup>.

### Posibles mecanismos implicados en la actuación de los probióticos en la depresión

1. Atenuación de la hiperactividad del eje HHA (hipotálamo/hipófisis/ cápsulas adrenales).  
Según se ha demostrado en estudios in vivo, la ingesta de probióticos disminuye la hiperactividad del eje HHA, normaliza la

respuesta inmune incrementada y revierte la conducta depresiva.

2. El nervio vago está implicado en la comunicación entre los probióticos y el cerebro. Se sabe que *L. rhamnosus*, en animales de experimentación, reduce el estrés inducido por costicosterona, así como la ansiedad y la conducta relacionada con un proceso depresivo<sup>185</sup>, hecho que no se observa en el caso de que se haya procedido a la inactivación del nervio vago.
3. Los ácidos grasos de cadena corta (AGCC), producidos por la microbiota intestinal, pueden desempeñar un papel en la comunicación entre el intestino y el cerebro, ya que poseen propiedades inmunomoduladoras, actúan sobre la salud del huésped a través de la inhibición de las histona deacetilasas<sup>186</sup>, activan la proteína G unida a receptores<sup>187</sup> y facilitan la producción colónica de 5-HT<sup>188</sup>.
4. Los neurotransmisores pueden ser modulados por los microorganismos. Por ejemplo, el microbioma intestinal puede afectar al metabolismo del triptófano<sup>189</sup>, el cual es absorbido por el intestino y transportado a SNC para la síntesis de 5-HT.<sup>190</sup>

Teniendo en cuenta estos hechos, se iniciaron una serie de estudios preclínicos y clínicos tendentes a poner de manifiesto la posibilidad de una actuación positiva de los probióticos en los procesos depresivos; como consecuencia de estas investigaciones, emerge en los últimos años el concepto de **psicobióticos**, definidos como probióticos que pueden conferir beneficios sobre la salud mental<sup>191</sup>. Y si bien se han encontrado resultados contradictorios en el caso de algunos ensayos clínicos, esto puede ser debido a las distintas cepas empleadas, dosificación y duración del tratamiento. Así, mientras Akkasheh et al<sup>176</sup> observaron una disminución significativa en los síntomas depresivos tras la administración durante ocho semanas de una combinación de probióticos que contenía *Lactobacillus acidophilus*, *L. casei* y

*Bifidobacterium bifidum*, Romijn et al.(2017)<sup>192</sup> en otro ensayo clínico de igual duración, en el que se administró un preparado que contenía *Lactobacillus helveticus* y *Bifidobacterium longum*, no apreciaron ningún efecto sobre la depresión. Esta diferencia de resultados entre ambos ensayos pone en evidencia la necesidad de realizar nuevos estudios en los que pueda establecerse la eficacia de las cepas ensayadas, la dosificación de las mismas y la duración del tratamiento.

En este sentido, ensayos recientes han

puesto de manifiesto que la administración de distintas asociaciones de probióticos ejerce un efecto positivo sobre la sintomatología depresiva (Tabla 18).

Los resultados que se muestran en la tabla 18, concordantes con los obtenidos por Akkasheh et al. (2016)<sup>176</sup>, son esperanzadores en cuanto a la posibilidad de empleo de determinadas cepas de probióticos como coadyuvantes en el tratamiento de los procesos depresivos.

**Tabla 18. Probióticos en la depresión**

Probióticos empleados	Duración del ensayo	Resultados	Referencia
<i>L. casei</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>L. bulgaricus</i> , <i>L. rhamnosus</i> , <i>B. breve</i> , <i>B. longum</i> , <i>S. thermophilus</i>	Seis semanas	Mejoría significativa en la escala HDRS	Ghorbani et al., 2018 (193)
<i>Bifidobacterium bifidum</i> W23, <i>Bifidobacterium lactis</i> W51, <i>Bifidobacterium lactis</i> W52, <i>L. acidophilus</i> W37, <i>Lactobacillus brevis</i> W63, <i>Lactobacillus casei</i> W56, <i>Lactobacillus salivarius</i> W24, <i>Lactococcus lactis</i> W19 y <i>Lactococcus lactis</i> W58	Ocho semanas	Mejora significativa en la escala BDI	Chahwan et al., 2019 (194)
<i>Lactobacillus helveticus</i> y <i>Bifidobacterium longum</i>	Ocho semanas	Mejora significativa en la escala BDI	Kazemi et al., 2019 (195)

BDI: Beck depression inventory; HDRS: Hamilton Depression Rating Scale

## Conclusiones / Recomendaciones

- Los probióticos se pueden recomendar como coadyuvantes y preventivos para las mujeres postmenopáusicas con infección vaginal cuando se administran por vía vaginal.
- Los probióticos se pueden recomendar como coadyuvantes y preventivos para las mujeres postmenopáusicas con infección urinaria recurrente.
- Los probióticos se pueden recomendar como coadyuvantes para las mujeres postmenopáusicas con síndrome metabólico.
- Los probióticos se pueden recomendar como coadyuvantes para las mujeres postmenopáusicas con colitis ulcerosa, intestino irritable o en las que presenten intolerancia a la lactosa.
- No disponemos de evidencia para dar ningún grado de recomendación en el uso de probióticos para el tratamiento de las enfermedades de la piel en la menopausia.
- Los probióticos se pueden recomendar como coadyuvantes para las mujeres postmenopáusicas con depresión mayor.

## Bibliografía

- Martín C, Escobedo S, Martín R, Suárez JE. 2016. Microbiota autóctona: Funciones. Microbioma humano. Probióticos, probióticos y salud: Evidencia científica. A. Calatayud G, Marcos A, Margolles A (Eds.). pp.: 1-9. ERGON Madrid.
- Alvarez-Calatayud G, Suarez JE. 2018. El microbioma humano. Colección National Geographic. RBA Editores
- Gorodeski GI, Hopfer U, Liu CC, Margles E. Estrogen acidifies vaginal pH by up-regulation of proton secretion via the apical membrane of vaginal-ectocervical epithelial cells. *Endocrinology*. 2005; 146(2):816-824.
- Martín R, Martín C, Escobedo S, Suárez JE, Quirós LM. Surface glycosaminoglycans mediate adherence between HeLa cells and *Lactobacillus salivarius* Lv72. *BMC Microbiol*. 2013; 13:210. doi: 10.1186/1471-2180-13-210.
- Martín R, Soberón N, Vanechoutte M, Flórez AB, Vázquez F, Suárez JE. Characterization of indigenous vaginal lactobacilli from healthy women as probiotic candidates. *Int Microbiol*. 2008; 11(4):261-266.
- Miller EA, Beasley DE, Dunn RR, Archie EA. Lactobacilli Dominance and Vaginal pH: Why Is the Human Vaginal Microbiome Unique? *Front Microbiol*. 2016; 7:1936. doi: 10.3389/fmicb.2016.01936.
- Martín R, Escobedo S, Martín C, Suárez JE. 2016. La vagina y su microbiota. Probióticos, probióticos y salud: Evidencia científica. A. Calatayud G, Marcos A, Margolles A (Eds.). pp.: 25-34. ERGON Madrid.
- Martín R, Suárez JE. Biosynthesis and degradation of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> by vaginal lactobacilli. *Appl Environ Microbiol*. 2010; 76(2):400-405.
- Ravel J, Gajer P, Abdo Z, et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011; 108 13.
- Hickey RJ, Zhou X, Pierson JD, Ravel J, Forney LJ. Understanding vaginal microbiome complexity from an ecological perspective. *Transl Res*. 2012 Oct; 160(4):267-82.
- Nunn KL, Forney LJ. Unraveling the Dynamics of the Human Vaginal Microbiome. *The Yale journal of biology and medicine*. 2016; 89:331-337.
- Martin DH, Marrazzo JM. The Vaginal Microbiome: Current Understanding and Future Directions. *The Journal of infectious diseases*. 2016; 214 (Suppl 1):S36-41. doi: 10.1093/infdis/ijw184.
- Farage M, Maibach H. Lifetime changes in the vulva and vagina. *Arch Gynecol Obstet*. 2006; 273(4):195-202. [PubMed] Suppl 1:4680-4687.
- Fettweis JM, et al. Differences in vaginal microbiome in African American women versus women of European ancestry. *Microbiology*. 2014; 160:2272-2282. doi: 10.1099/mic.0.081034-0.
- Falagas ME, Betsi GI, Athanasiou S. Probiotics for treatment of women with bacterial vaginosis. *Clin Microbiol Infect*. 2007; 13:657-664. doi: 10.1111/j.1469-0691.2007.01688.x.
- Martín R, Soberón N, Vanechoutte M, Flórez AB, Vázquez F, Suárez JE. Characterization of indigenous vaginal lactobacilli from healthy women as probiotic candidates. *Int Microbiol*. 2008; 11:261-266.
- Fettweis JM, et al. Differences in vaginal microbiome in African American women versus women of European ancestry. *Microbiology*. 2014; 160:2272-2282.
- Muhleisen AL, Herbst-Kralovetz MM. Menopause and the vaginal microbiome. *Maturitas*. 2016; 91:42-50.
- Curtiss N, Balachandran A, Krska L, Peppiatt-Wildman C, Wildman S, Duckett J. Age, menopausal status and the bladder microbiome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2018; 228:126-129.
- Grotman RM, Shardell MD, Gajer P, Fadrosch D, Chang K, Silver MI, Viscidi RP, Burke AE, Ravel J, Gravitt PE. Association between the vaginal microbiota, menopause status, and signs of vulvovaginal atrophy. *Menopause*. 2014; 21:450-458.
- Petricovic L, Domig KJ, Nierscher FJ, Sandhofer MJ, Krondorfer I, Kneifel W, Kiss H. Differences in the vaginal lactobacilli of postmenopausal women and influence of rectal lactobacilli. *Climacteric*. 2013; 16:356-361.
- Mitchell CM, Srinivasan S, Plantinga A, Wu MC, Reed SD, Guthrie KA, LaCroix AZ, Fiedler T, Munch M, Liu C, Hoffman NG, Blair IA, Newton K, Freeman EW, Joffe H, Cohen L, Fredricks DN. Associations between improvement in genitourinary symptoms of menopause and changes in the vaginal ecosystem. *Menopause*. 2018; 25:500-507.
- Hillier SL, Lau RJ. Vaginal microflora in postmenopausal women who have not received estrogen replacement therapy. *Clin Infect Dis*. 1997; 25 Suppl 2:S123-126.
- Shen J, Song N, Williams CJ, Brown CJ, Yan Z, Xu C, Forney LJ. Effects of low dose estrogen therapy on the vaginal microbiomes of women with atrophic vaginitis. *Sci Rep*. 2016; 6:24380.
- Cano A, Estévez J, Usandizaga R, Gallo JL, Guinot M, Delgado JL, Castellanos E, Moral E, Nieto C, del Prado JM, Ferrer J. The therapeutic effect of a new ultra low concentration estriol gel formulation (0.005% estriol vaginal gel) on symptoms and signs of postmenopausal vaginal atrophy: results from a pivotal phase III study. *Menopause*. 2012; 19:1130-1139.
- Sánchez-Borrego R, Manubens M, Navarro MC, Cancelo MJ, Beltrán E, Duran M, Orte T, Baquedano L, Palacios S, Mendoza N; Spanish Menopause

- Society. Position of the Spanish Menopause Society regarding vaginal health care in postmenopausal women. *Maturitas*. 2014; 78:146-150.
27. Aragón IM, Herrera-Imbroda B, Queipo-Ortuño MI, Castillo E, Del Moral JS, Gómez-Millán J, Yucel G, Lara MF. The Urinary Tract Microbiome in Health and Disease. *Eur Urol Focus*. 2018; 4:128-138.
  28. Pearce MM, Hilt EE, Rosenfeld AB, Zilliox MJ, Thomas-White K, Fok C, Kliethermes S, Schreckenberger PC, Brubaker L, Gai X, Wolfe AJ. The female urinary microbiome: a comparison of women with and without urgency urinary incontinence. *mBio*. 2014;5:e01283-14. doi: 10.1128/mBio.01283-14.
  29. Hilt EE, McKinley K, Pearce MM, Rosenfeld AB, Zilliox MJ, Mueller ER, et al. Urine is not sterile: use of enhanced urine culture techniques to detect resident bacterial flora in the adult female bladder. *J Clin Microbiol* 2014; 52:871-76.
  30. Thomas-White K, Forster SC, Kumar N, Van Kuiken M, Putonti C, Stares MD, Hilt EE, Price TK, Wolfe AJ, Lawley TD. Culturing of female bladder bacteria reveals an interconnected urogenital microbiota. *Nat Commun*. 2018; 9: 1557. DOI: 10.1038/s41467-018-03968-5
  31. Hiergeist A., Gessner A. (2017). Clinical implications of the microbiome in urinary tract diseases. *Curr. Opin. Urol*. 27, 93–98. 10.1097/MOU.0000000000000367.-
  32. Kothari D, Patel S, Kim SK. Probiotic supplements might not be universally-effective and safe: A review. *Biomed Pharmacother*. 2019; 111: 537-547.
  33. Akgül T, Karakan T. The role of probiotics in women with recurrent urinary tract infections. *Turk J Urol*. 2018; 44:377-383.
  34. Guía mundial de la WGO probióticos y prebióticos© World Gastroenterology organization, 2017
  35. Plaza-Diaz J, Ruiz-Ojeda FJ, Gil-Campos M, Gil A. Mechanisms of Action of Probiotics. *Adv Nutr*. 2019;10:S49-S66. doi: 10.1093/advances/nmy063.
  36. Mowat AM. Anatomical basis of tolerance and immunity to intestinal antigens. *Nat Rev Immunol*. 2003; 3:331-341.
  37. Gill H, Prasad J. Probiotics, immunomodulation, and health benefits. *Adv Exp Med Biol*. 2008;606:423-454.
  38. Marteau P, Shanahan F. Basic aspects and pharmacology of probiotics: an overview of pharmacokinetics, mechanisms of action and side-effects. *Best Prac Res Clin. Gastroenterol* 2003; 17: 725-740.
  39. Menoguía AEEM, Salud vaginal 2014.
  40. Toscano M, De Grandi R, Pastorelli L, Vecchi M, Drago L. A consumer's guide for probiotics: 10 golden rules for a correct use. *Dig Liver Dis*. 2017;49(11):1177–1184. doi:10.1016/j.dld.2017.07.011. 2011
  41. Stapleton AE, Au-Yeung M, Hooton TM, et al. Randomized, placebo-controlled phase 2 trial of a *Lactobacillus crispatus* probiotic given intravaginally for prevention of recurrent urinary tract infection. *Clin Infect Dis*. 2011;52(10):1212-7.
  42. Srinivasan S, Liu C, Mitchell CM, Fiedler TL, Thomas KK, Agnew KJ, Marrazzo JM, Fredricks DN. Temporal variability of human vaginal bacteria and relationship with bacterial vaginosis. *PLoS One*. 2010; 5(4):e10197.
  43. Hummelen R, Macklaim JM, Bisanz JE, Hammond JA, McMillan A, Vongsa R, Koenig D, Gloor GB, Reid G. Vaginal microbiome and epithelial gene array in post-menopausal women with moderate to severe dryness. *PLoS One*. 2011; 6:e26602
  44. Brotman RM, Shardell MD, Gajer P, et al. Association between the vaginal microbiota, menopause status, and signs of vulvovaginal atrophy. *Menopause*. 2014; 21:450-458.
  45. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines. <https://www.cdc.gov/std/tg2015/bv.htm>. Published 2015.
  46. Cancelo MJ et als. Vaginosis bacteriana: actualización y evidencia científica. Edit. Profarmaco 2019.
  47. Schwabe RF, Jobin C. The microbiome and cancer. *Nat Rev Cancer*. 2013; 13:800-812.
  48. Brusselsaers N, Shrestha S, Van De Wijgert J, Verstraelen H. Vaginal dysbiosis, and the risk of human papillomavirus and cervical cancer: systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2018 Dec 11. pii: S0002-9378(18)32221-X. doi: 10.1016/j.ajog.2018.12.011
  49. Osset J, Bartolome RM, Garcia E, Andreu A. Assessment of the capacity of *Lactobacillus* to inhibit the growth of uropathogens and block their adhesion to vaginal epithelial cells. *J Infect Dis*. 2001; 183: 485–491
  50. Kim JM, Park YJ. Probiotics in the Prevention and Treatment of Postmenopausal Vaginal Infections: Review Article. *J Menopausal Med*. 2017; 23:139–145.
  51. Swidsinski A, Verstraelen H and all. Presence of a polymicrobial endometrial biofilm in patients with bacterial vaginosis. *PLoS One*. 2013;8:e53997. doi: 10.1371/journal.pone.0053997.
  52. Dos Santos Ramos MA, Da Silva PB, Spósito L, et al. Nanotechnology-based drug delivery systems for control of microbial biofilms: a review. *Int J Nanomedicine*. 2018;13:1179–1213. Published 2018 Feb 27. doi:10.2147/IJN.S146195.
  53. Diagnóstico y tratamiento de las infecciones vulvovaginales. Guía práctica de asistencia SEGO 2018.
  54. Losa F, Palacios S. Posicionamiento GINEP sobre Prevención y Tratamiento con Probióticos en Ginecología y Obstetricia (2017).
  55. Haya J et al. Importance of Lactic Acid in Maintaining Vaginal Health: A Review of Vaginitis and Vaginosis Etiopathogenic Bases and a Proposal for a New Treatment. *Open J of Obst and Gynecol*. 2014; 4: 10.4236/ojog.2014.413109.
  56. Falagas ME, Betsi GI, Athanasiou S. Probiotics for prevention of recurrent vulvovaginal candidiasis: a review. *J Antimicrob Chemother*. 2006; 58:266-272.
  57. James KM, MacDonald KW, Chanyi RM, Cadieux PA, Burton JP. Inhibition of *Candida albicans* biofilm formation and modulation of gene expression by probiotic cells and supernatant. *J Med Microbiol*. 2016; 65: 328-336.

58. Sobel JD . Recurrent vulvovaginal candidiasis. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 214: 15-21.
59. Urrutia,G , Selva,A y Calaf , J. Revisión de la evidencia sobre la eficacia de los probióticos en la prevención de las infecciones del tracto urinario inferior y las infecciones vaginales . *Prog Obstet Ginecol*. 2014;57:230-235
60. Vicariotto F, et al. Effectiveness of the Association of 2 Probiotic Strains Formulated in a slow Release Vaginal product, in Women Affected by Vulvovaginal Candidiasis. *J. Clin Gastroenterol*. 2013; 46, suppl. 1.
61. Palacios S, Espadaler J, Fernández-Moya JM, Prieto C, Salas N ¿Es posible prevenir la vulvovaginitis recurrente? El papel de *Lactobacillus plantarum* I1001 (CECT7504). *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* . 2016; 35 : 1701-1708.
62. Murina A, et al. Can *Lactobacillus fermentum* LF10 and *Lactobacillus acidophilus* LA02 in a slow-release vaginal product be useful for prevention of recurrent vulvovaginal candidiasis?: A clinical study. *J Clin Gastroenterol*. 2014;48(suppl 1):S102
63. Reid G, Dols J, Miller W. Targeting the vaginal microbiota with probiotics as a means to counteract infections. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2009; 12:583-587.
64. Parma M, Stella Vanni V, Bertini M, Candiani M. Probiotics in the prevention of recurrences of bacterial vaginosis. *Altern Ther Health Med*. 2014;20 Suppl 1:52-57.
65. Romling U, Balsalobre C. 2012. Biofilm infections, their resilience to therapy and innovative treatment strategies. *J Intern Med* 272:541-561.
66. Swidsinski A, Mendling W, Loening-Baucke V, Swidsinski S, Dorffel Y, Scholze J, et al. An adherent *Gardnerella vaginalis* biofilm persists on the vaginal epithelium after standard therapy with oral metronidazole. *Am J Obstet Gynecol*. 2008; 198, 97.e91-e96. 10.1016/j.ajog.2007.06.039.
67. Swidsinski A, Verstraelen H and all. Presence of a polymicrobial endometrial biofilm in patients with bacterial vaginosis. *PLoS One*. 2013;8:e53997. doi: 10.1371/journal.pone.0053997.
68. Ya W, Reifer C, Miller LE. Efficacy of vaginal probiotic capsules for recurrent bacterial vaginosis: a double blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Obstet Gynecol*. 2010; 203: 120.e1-120.e6.
69. Kim JM, Park YJ. Probiotics in the Prevention and Treatment of Postmenopausal Vaginal Infections: Review Article. *J Menopausal Med*. 2017; 23:139-145
70. Hanson L, VandeVusse L, Jerme M, Abad CL, Safdar N. Probiotics for Treatment and Prevention of Urogenital Infections in Women: A Systematic Review. *J Midwifery Womens Health* 2016; 61:339-355.
71. Stapleton AE, Au-Yeung M, Hooton TM, et al. Randomized, placebo-controlled phase 2 trial of a *Lactobacillus crispatus* probiotic given intravaginally for prevention of recurrent urinary tract infection. *Clin Infect Dis*. 2011;52:1212-1217.
72. Parolin C, Frisco G, Foschi C, et al. *Lactobacillus crispatus* BC5 Interferes With *Chlamydia trachomatis* Infectivity Through Integrin Modulation in Cervical Cells. *Front Microbiol*. 2018;9:2630. doi:10.3389/fmicb.2018.02630
73. Rathod SD, Buffler PA. Highly-cited estimates of the cumulative incidence and recurrence of vulvovaginal candidiasis are inadequately documented. *BMC Womens Health*. 2014;14:43. doi:10.1186/1472-6874-14-43
74. Xie HY, Feng D, Wei DM, et al. Probiotics for vulvovaginal candidiasis in non-pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;11:CD010496. doi:10.1002/14651858.CD010496.pub2.
75. Santamaria Orleans and al. Study about the use of oral probiotics in vaginal infections. *Nut.Clin Diet Hosp*.2017; 37:-60-68 .
76. Mendling W, et al. Guideline: vulvovaginal candidosis (AWMF 015/072), S2k (excluding chronic mucocutaneous candidosis). *Mycoses* 2015;58 Suppl 1:1-15.
77. Xin-ain Yue, The dynamic changes of vaginal microecosystem in patients with recurrent vaginal candidiasis: A retrospective study of 800 patients, *Arch Gynecol Obstet*. 2015; 292:1285-1294
78. Homayouni A, Bastani P, Ziyadi S, et al. Effects of probiotics on the recurrence of bacterial vaginosis: a review. *J Low Genit Tract Dis*. 2014;18:79-86.
79. Hanson L, VandeVusse L, Jerme M, Abad CL, Safdar N. Probiotics for Treatment and Prevention of Urogenital Infections in Women: A Systematic Review. *J Midwifery Womens Health* 2016; 61:339-355.
80. Heczko PB, Tomusiak A, Adamski P, et al. Supplementation of standard antibiotic therapy with oral probiotics for bacterial vaginosis and aerobic vaginitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *BMC Womens Health*. 2015;15:115.
81. Verstraelen H and al. *BMC Infect Dis*. Antiseptics and disinfectants for the treatment of bacterial vaginosis: a systematic review. 2012; 12:148.
82. Doron S, Snyderman DR. Risk and safety of probiotics. *Clin Infect Dis*. 2015; 60 Suppl 2:S129-134.
83. Falagas M, Betsi GI, Athanasiou S. Probiotics for the treatment of women with bacterial vaginosis. *Clin Microbiol Infect*. 2007;13: 657-664
84. Romling U, Balsalobre C. Biofilm infections, their resilience to therapy and innovative treatment strategies. *J Intern Med* 2012;272:541-561.
85. Koo H, Allan RN, Howlin RP, Stoodley P, Hall-Stoodley L. Targeting microbial biofilms: current and prospective therapeutic strategies. *Nat Rev Microbiol*. 2017;15:740-755
86. Matthew E. Falagas, Gregoria I. Betsi, Stavros Athanasiou. Probiotics for prevention of recurrent vulvovaginal candidiasis: a review. *J Antimicrob Chemother*, 2006; 58: 266-272
87. MacPhee RA, Hummelen R, Bisanz JE, Miller WL, Reid G. Probiotic strategies for the treatment and prevention of bacterial vaginosis. *Expert Opin Pharmacother*. 2010;11:2985-2995.
88. Ya W, Reifer C, Miller LE. Efficacy of vaginal probiotic capsules for recurrent bacterial vaginosis: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J*



- Obstet Gynecol. 2010;203(2):120 e121-126. Microbiol Infect. 2007;13(7):657-664.
89. Rondanelli M, Faliva MA, Perna S, Giacosa A, Peroni G, Castellazzi AM. Using probiotics in clinical practice: Where are we now? A review of existing meta-analyses. Gut Microbes. 2017;8: 521-543.
  90. Rossi A, Rossi T, Bertini M, Caccia G. The use of *Lactobacillus rhamnosus* in the therapy of bacterial vaginosis. Evaluation of clinical efficacy in a population of 40 women treated for 24 months. Arch Gynecol Obstet. 2010; 281:1065-1069.
  91. Li C, Wang T, Li Y, Zhang T, Wang Q, He J, Wang L, Li L, Yang N, Fang Y. Probiotics for the treatment of women with bacterial vaginosis: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. Eur J Pharmacol. 2019;864:172660. doi: 10.1016/j.ejphar.2019.172660.
  92. Mastromarino P, Vitali B, Mosca L. Bacterial vaginosis: a review on clinical trials with probiotics. New Microbiol. 2013;36:229-238.
  93. Sherrard J, Wilson J, Donders G; Mendling W. 2017 European (IUSTI/WHO) Guideline on the Management of Vaginal Discharge
  94. Jiménez Pacheco A, Jiménez Pacheco A, Moral Domínguez, EM. El papel de los probióticos en la prevención de las infecciones urinarias recurrentes en mujeres. Actual Med. 2013; 98:45-49.
  95. Gupta V, Nag D, Garg P. Recurrent urinary tract infections in women: How promising is the use of probiotics? Indian J Med Microbiol. 2017; 35:347-354.
  96. Ng QX, Peters C, Venkatanarayanan N, Goh YY, Ho CYX, W-S Yeo. Use of *Lactobacillus* spp. to prevent recurrent urinary tract infections in Females. Med Hypoth 2018; 118: 59-54
  97. Brumbaugh AR, Mobley HL. Preventing urinary tract infection: progress toward an effective *Escherichia coli* vaccine. Expert Rev Vaccines. 2012;11:663-676.
  98. Gupta K, Stapleton AE, Hooton TM, Roberts PL, Fennell CL, Stamm WE. Inverse association of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-producing lactobacilli and vaginal *Escherichia coli* colonization in women with recurrent urinary tract infections. J Infect Dis. 1998;178: 446-450.
  99. Hooton TM, Fihn SD, Johnson C, Roberts PL, Stamm WE. Association between bacterial vaginosis and acute cystitis in women using diaphragms. Arch Intern Med. 1989;149:1932-1936.
  100. Uehara S, Monden K, Nomoto K, Seno Y, Kariyama R, Kumon H. A pilot study evaluating the safety and effectiveness of *Lactobacillus* vaginal suppositories in patients with recurrent urinary tract infection. Int J Antimicrob Agents. 2006; 28 Suppl 1:S30-34.
  101. Stapleton AE, Au-Yeung M, Hooton TM, Fredricks DN, Roberts PL, Czaja CA, Yarova-Yarovaya Y, Fiedler T, Cox M, Stamm WE. Randomized, placebo-controlled phase 2 trial of a *Lactobacillus crispatus* probiotic given intravaginally for prevention of recurrent urinary tract infection. Clin Infect Dis. 2011; 52: 1212-1217.
  102. Beerepoot MA, ter Riet G, Nys S, van der Wal WM, de Borgie CA, de Reijke TM, et al. *Lactobacilli* versus antibiotics to prevent urinary tract infections: a randomized, double-blind, non inferiority trial in postmenopausal women. Arch Intern Med 2012; 172:704-712.
  103. Montorsi F, Gandaglia G, Salonia A. Effectiveness of a combination of cranberries, *Lactobacillus rhamnosus*, and vitamin C for the management of recurrent urinary tract infections in women: results of a pilot study. Eur Urol 2016; 70: 912-915
  104. Seidell JC, Halberstadt J. The global burden of obesity and the challenges of prevention. Ann Nutr Metab 2015;66 Suppl 2:7-12. doi:10.1159/000375143.
  105. Sternfeld B, Wang H, Quesenberry CP, Abrams B, Everson-Rose SA, Greendale GA, et al. Physical activity and changes in weight and waist circumference in midlife women: findings from the Study of Women's Health Across the Nation. Am J Epidemiol 2004;160:912-22.
  106. Sutton-Tyrrell K, Zhao X, Santoro N, Lasley B, Sowers M, Johnston J. Reproductive hormones and obesity: 9 years of observation from the Study of Women's Health Across the Nation. Am J Epidemiol 2010;171:1203-1213.
  107. Michalakis K, Coppack SW. Primary ovarian insufficiency: relation to changes in body composition and adiposity. Maturitas 2012;71:320-325.
  108. Sowers M, Zheng H, Tomey K, Karvonen-Gutierrez C, Jannausch M, Li X, et al. Changes in body composition in women over six years at midlife: ovarian and chronological aging. J Clin Endocrinol Metab 2007;92:895-901.
  109. Abdunour J, Doucet E, Brochu M, Lavoie J-M, Strychar I, Rabasa-Lhoret R, et al. The effect of the menopausal transition on body composition and cardiometabolic risk factors: a Montreal-Ottawa New Emerging Team group study. Menopause 2012;19:760-767.
  110. Toth MJ, Tchernof A, Sites CK, Poehlman ET. Menopause-related changes in body fat distribution. Ann N Y Acad Sci 2000;904:502-6.
  111. Janssen I, Powell LH, Kazlauskaitė R, Dugan SA. Testosterone and visceral fat in midlife women: the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN) fat patterning study. Obesity (Silver Spring) 2010;18:604-10.
  112. Wildman RP, Wang D, Fernandez I, Mancuso P, Santoro N, Scherer PE, et al. Associations of testosterone and sex hormone binding globulin with adipose tissue hormones in midlife women. Obesity (Silver Spring) 2013;21:629-636.
  113. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International . Circulation 2009;120:1640-1645.
  114. Bellia A, Giardina E, Lauro D, Tesaro M, Di Fede G, Cusumano G, et al. "The Linosa Study": epidemiological and heritability data of the metabolic syndrome in a Caucasian genetic isolate. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2009;19:455-61.
  115. Dabelea D, Hanson RL, Lindsay RS, Pettitt DJ, Imperatore G, Gabir MM, et al. Intrauterine exposure

- to diabetes conveys risks for type 2 diabetes and obesity: a study of discordant sibships. *Diabetes* 2000;49:2208–2211.
116. Stančáková A, Laakso M. Genetics of metabolic syndrome. *Rev Endocr Metab Disord* 2014;15:243–252.
  117. Janssen I, Powell LH, Crawford S, Lasley B, Sutton-Tyrrell K. Menopause and the metabolic syndrome: the Study of Women's Health Across the Nation. *Arch Intern Med* 2008;168:1568–1575.
  118. Ziaei S, Mohseni H. Correlation between Hormonal Statuses and Metabolic Syndrome in Postmenopausal Women. *J Fam Reprod Heal* 2013;7:63–66.
  119. Chedraui P, Pérez-López FR, Hidalgo L, Villacreses D, Domínguez A, Escobar GS, et al. Evaluation of the presence and severity of menopausal symptoms among postmenopausal women screened for the metabolic syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2014;1–7. doi:10.3109/09513590.2014.971236.
  120. Lee SW, Jo HH, Kim MR, Kwon DJ, You YO, Kim JH. Association between menopausal symptoms and metabolic syndrome in postmenopausal women. *Arch Gynecol Obstet* 2012;285:541–548.
  121. Ryu K-J, Park H-T, Kwon DH, Yang K-S, Kim YJ, Yi KW, et al. Vasomotor symptoms and metabolic syndrome in Korean postmenopausal women. *Menopause* 2015;1. doi:10.1097/GME.0000000000000461.
  122. Van Dijk GM, Maneva M, Colpani V, Dhana K, Muka T, Jaspers L, et al. The association between vasomotor symptoms and metabolic health in peri- and postmenopausal women: a systematic review. *Maturitas* 2015;80:140–147.
  123. Chedraui P, San Miguel G, Villacreses D, Dominguez A, Jaramillo W, Escobar GS, et al. Assessment of insomnia and related risk factors in postmenopausal women screened for the metabolic syndrome. *Maturitas* 2013;74:154–159.
  124. Politano CA, Valadares ALR, Pinto-Neto A, Costa-Paiva L. The metabolic syndrome and sexual function in climacteric women: a cross-sectional study. *J Sex Med* 2015;12:455–62.
  125. Indhavivadhana S, Rattanasrithong P. The relationship between bone mineral density and metabolic syndrome in peri- and post-menopausal Thai women. *Arch Gynecol Obstet* 2015. doi:10.1007/s00404-015-3698-x.
  126. El Maghraoui A, Rezqi A, El Mrahi S, Sadni S, Ghozlani I, Mounach A. Osteoporosis, vertebral fractures and metabolic syndrome in postmenopausal women. *BMC Endocr Disord* 2014;14:93. doi:10.1186/1472-6823-14-93.
  127. Jones ML, Martoni CJ, Tamber S, Parent M, Prakash S. Evaluation of safety and tolerance of microencapsulated *Lactobacillus reuteri* NCIMB 30242 in a yogurt formulation: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Food Chem Toxicol*. 2012; 50:2216-2223.
  128. Kadooka Y, Sato M, Ogawa A, Miyoshi M, Uenishi H, Ogawa H, Ikuyama K, Kagoshima M, Tsuchida T. Effect of *Lactobacillus gasseri* SBT2055 in fermented milk on abdominal adiposity in adults in a randomized controlled trial. *Br J Nutr*. 2013;110:1696-1703.
  129. Barreto FM, Colado Simão AN, Morimoto HK, Batisti Lozovoy MA, Dichi I, Helena da Silva Miglioranza L. Beneficial effects of *Lactobacillus plantarum* on glycemia and homocysteine levels in postmenopausal women with metabolic syndrome. *Nutrition*. 2014;30:939-942
  130. Tonucci LB, Olbrich Dos Santos KM, Licursi de Oliveira L, Rocha Ribeiro SM, Duarte Martino HS. Clinical application of probiotics in type 2 diabetes mellitus: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Nutr*. 2017; 36: 85-92.
  131. Wu Y, Zhang Q, Ren Y, Ruan Z. Effect of probiotic *Lactobacillus* on lipid profile: A systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *PLoS One*. 2017;12:e0178868. doi: 10.1371/journal.pone.0178868. eCollection 2017.
  132. Tajabadi-Ebrahimi M, Sharifi N, Farrokhan A, Raygan F, Karamali F, Razzaghi R, Taheri S, Asemi Z. A Randomized Controlled Clinical Trial Investigating the Effect of Synbiotic Administration on Markers of Insulin Metabolism and Lipid Profiles in Overweight Type 2 Diabetic Patients with Coronary Heart Disease. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2017; 125:21-27.
  133. Bernini LJ, Simão AN, Alfieri DF, Lozovoy MA, Mari NL, de Souza CH, Dichi I, Costa GN. Beneficial effects of *Bifidobacterium lactis* on lipid profile and cytokines in patients with metabolic syndrome: A randomized trial. Effects of probiotics on metabolic syndrome. *Nutrition*. 2016; 32:716-719
  134. Bernini LJ, Simão AN, de Souza CHB, Alfieri DF, Segura LG, Costa GN, Dichi I. Effect of *Bifidobacterium lactis* HN019 on inflammatory markers and oxidative stress in subjects with and without the metabolic syndrome. *Br J Nutr*. 2018; 120:645-652.
  135. Razmpoosh E, Javadi A, Ejtahed HS, Mirmiran P, Javadi M, Yousefinejad A. The effect of probiotic supplementation on glycemic control and lipid profile in patients with type 2 diabetes: A randomized placebo controlled trial. *Diabetes Metab Syndr*. 2019; 13:175-182.
  136. Shimizu M, Hashiguchi M, Shiga T, Tamura HO, Mochizuki M. Meta-Analysis: Effects of Probiotic Supplementation on Lipid Profiles in Normal to Mildly Hypercholesterolemic Individuals. *PLoS One*. 2015; 10(10):e0139795. doi: 10.1371/journal.pone.0139795. eCollection 2015.
  137. Zhang Q, Wu Y, Fei X. Effect of probiotics on glucose metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicina*. 2016; 52:28-34.
  138. Hendijani F, Akbari V. Probiotic supplementation for management of cardiovascular risk factors in adults with type II diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr*. 2018; 37: 532-541.
  139. Dong Y, Xu M, Chen L, Bhojhibhoya A. Probiotic Foods and Supplements Interventions for Metabolic Syndromes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Recent Clinical Trials. *Ann Nutr Metab*. 2019;74: 224-241.
  140. Zheng HJ, Guo J, Jia Q, Huang YS, Huang WJ, Zhang W, Zhang F, Liu WJ, Wang Y. The effect of probiotic and synbiotic supplementation on biomarkers

- of inflammation and oxidative stress in diabetic patients: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacol Res.* 2019;142: 303-313.
141. Koutnikova H, Genser B, Monteiro-Sepulveda M, Faurie JM, Rizkalla S, Schrezenmeir J, Clément K. Impact of bacterial probiotics on obesity, diabetes and non-alcoholic fatty liver disease related variables: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open.* 2019; 9:e017995. doi: 10.1136/bmjopen-2017-017995
  142. Zheng J, Feng Q, Zheng S, Xiao X. The effects of probiotics supplementation on metabolic health in pregnant women: An evidence based meta-analysis. *PLoS One.* 2018 May 21;13(5):e0197771. doi: 10.1371/journal.pone.0197771. eCollection 2018.
  143. Vanderpool C, Yan F, Polk DB. Mechanisms of probiotic action: Implications for therapeutic applications in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis.* 2008; 14:1585-1596.
  144. Abraham BP, Quigley EMM. Probiotics in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Clin North Am.* 2017;46:769-782.
  145. Derwa Y, Gracie DJ, Hamlin PJ, Ford AC. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of probiotics in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;46:389-400.
  146. Giddings SL, Stevens AM, Leung DT. Traveler's Diarrhea. *Med Clin North Am.* 2016; 100:317-30.
  147. Ahmadi E, Alizadeh-Navaei R, Rezai MS. Efficacy of probiotic use in acute rotavirus diarrhea in children: A systematic review and meta-analysis. *Caspian J Intern Med.* 2015 Fall;6:187-95. Review.
  148. Urbanińska M, Gieruszczak-Białek D, Szajewska H. Systematic review with meta-analysis: *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 for diarrhoeal diseases in children. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;43:1025-1034.
  149. Goldenberg JZ, Yap C, Lytvyn L, Lo CK, Beardsley J, Mertz D, Johnston BC. Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Dec 19;12:CD006095. doi: 10.1002/14651858.CD006095.pub4.
  150. Guo Q, Goldenberg JZ, Humphrey C, El Dib R, Johnston BC. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;4:CD004827. doi: 10.1002/14651858.CD004827
  151. Ford AC, Harris LA, Lacy BE, Quigley EMM, Moayyedi P. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of prebiotics, probiotics, synbiotics and antibiotics in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;48: 1044-1060.
  152. Johansson SG, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, Motala C, Ortega Martell JA, Platts-Mills TA, Ring J, Thien F, Van Cauwenberge P, Williams HC. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization. *J Allergy Clin Immunol.* 2004; 113:832-836.
  153. Harb H, Renz H. Update on epigenetics in allergic disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2015; 135:15-24.
  154. Hoffjan S, Stemmler S. Unravelling the complex genetic background of atopic dermatitis: from genetic association results towards novel therapeutic strategies. *Arch Dermatol Res.* 2015;307:659-670.
  155. Rook GA. 99th Dahlem conference on infection, inflammation and chronic inflammatory disorders: darwinian medicine and the 'hygiene' or 'old friends' hypothesis. *Clin Exp Immunol.* 2010;160: 70-79.
  156. Iweala OI, Nagler CR. The Microbiome and Food Allergy. *Annu Rev Immunol.* 2019; 37:377-403.
  157. Haahtela T, Holgate S, Pawankar R, Akdis CA, Benjaonpitak S, Caraballo L, Demain J, Portnoy J, von Hertzen L; WAO Special Committee on Climate Change and Biodiversity. The biodiversity hypothesis and allergic disease: world allergy organization position statement. *World Allergy Organ J.* 2013;6:3. doi: 10.1186/1939-4551-6-3.
  158. Wickens K, Black P, Stanley TV, Mitchell E, Barthow C, Fitzharris P, Purdie G, Crane J. A protective effect of *Lactobacillus rhamnosus* HN001 against eczema in the first 2 years of life persists to age 4 years. *Clin Exp Allergy.* 2012; 42:1071-1079.
  159. Borchers AT, Selmi C, Meyers FJ, Keen CL, Gershwin ME. Probiotics and immunity. *J Gastroenterol.* 2009; 44:26-46.
  160. Kim JY, Choi YO, Ji GE. Effect of oral probiotics (*Bifidobacterium lactis* AD011 and *Lactobacillus acidophilus* AD031) administration on ovalbumin-induced food allergy mouse model. *J Microbiol Biotechnol.* 2008;18:1393-1400.
  161. Takahashi N, Kitazawa H, Iwabuchi N, Xiao JZ, Miyaji K, Iwatsuki K, Saito T. Immunostimulatory oligodeoxynucleotide from *Bifidobacterium longum* suppresses Th2 immune responses in a murine model. *Clin Exp Immunol.* 2006;145:130-138.
  162. Torii A, Torii S, Fujiwara S, Tanaka H, Inagaki N, Nagai H. *Lactobacillus Acidophilus* strain L-92 regulates the production of Th1 cytokine as well as Th2 cytokines. *Allergol Int.* 2007;56:293-301.
  163. Viljanen M, Kuitunen M, Haahtela T, Juntunen-Bacckman K, Korpela R, Savilahti E. Probiotic effects on faecal inflammatory markers and on faecal IgA in food allergic atopic eczema/dermatitis syndrome infants. *Pediatr Allergy Immunol.* 2005;16:65-71.
  164. Isolauri E. Studies on *Lactobacillus GG* in food hypersensitivity disorders. *Nutr Today* 1996; 31, 285-315.
  165. Forsythe P, Inman MD, Bienenstock J. Oral treatment with live *Lactobacillus reuteri* inhibits the allergic airway response in mice. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175:561-569.
  166. Renshaw M, Rockwell J, Engleman C, Gewirtz A, Katz J, Sambhara S. Cutting edge: impaired Toll-like receptor expression and function in aging. *J Immunol.* 2002;169: 4697-4701.
  167. Hellings PW, Hens G, Meyts I, Bullens D, Vanoirbeek J, Gevaert P, Jorissen M, Ceuppens JL, Bachert C. Aggravation of bronchial eosinophilia in mice by nasal and bronchial exposure to *Staphylococcus aureus* enterotoxin B. *Clin Exp Allergy.* 2006; 36:1063-1071.
  168. Wilt TJ, Shaukat A, Shamliyan T, Taylor BC, MacDonald R, Tacklind J, Rutks I, Schwarzenberg SJ, Kane

- RL, Levitt M. Lactose intolerance and health. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)*. 2010;(192):1-410. Review.
169. Yu Y, Dunaway S, Champer J, Kim J, Alikhan A. Changing our microbiome: Probiotics in dermatology. *Br J Dermatol*. 2019. doi: 10.1111/bjd.18088.
  170. Huang R, Ning H, Shen M, Li J, Zhang J, Chen X. Probiotics for the Treatment of Atopic Dermatitis in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Cell Infect Microbiol*. 2017;7:392. doi: 10.3389/fcimb.2017.00392. eCollection 2017.
  171. Navarro-López V, Ramírez-Boscá A, Ramón-Vidal D, Ruzafa-Costas B, Genovés-Martínez S, Chenoll-Cuadros E, Carrión-Gutiérrez M, Horga de la Parte J, Prieto-Merino D, Codoñer-Cortés FM. Effect of Oral Administration of a Mixture of Probiotic Strains on SCORAD Index and Use of Topical Steroids in Young Patients With Moderate Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol*. 2018;154:37-43.
  172. Myles IA, Earland NJ, Anderson ED, Moore IN, Kieh MD, Williams KW, Saleem A, Fontecilla NM, Welch PA, Darnell DA, Barnhart LA, Sun AA, Uzel G, Datta SK. First-in-human topical microbiome transplantation with *Roseomonas mucosa* for atopic dermatitis. *JCI Insight*. 2018;3(9). doi: 10.1172/jci.insight.120608.
  173. Nakatsuji T, Chen TH, Narala S, Chun KA, Two AM, Yun T, Shafiq F, Kotol PF, Bouslimani A, Melnik AV, Latif H, Kim JN, Lockhart A, Artis K, David G, Taylor P, Streib J, Dorrestein PC, Grier A, Gill SR, Zengler K, Hata TR, Leung DY, Gallo RL. Antimicrobials from human skin commensal bacteria protect against *Staphylococcus aureus* and are deficient in atopic dermatitis. *Sci Transl Med*. 2017. doi: 10.1126/scitranslmed.aah4680.
  174. Blanchet-Réthoré S, Bourdès V, Mercenier A, Haddad CH, Verhoeven PO, Andres P. Effect of a lotion containing the heat-treated probiotic strain *Lactobacillus johnsonii* NCC 533 on *Staphylococcus aureus* colonization in atopic dermatitis. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2017;10: 249-257.
  175. Di Marzio L, Centi C, Cinque B, Masci S, Giuliani M, Arcieri A, Zicari L, De Simone C, Cifone MG. Effect of the lactic acid bacterium *Streptococcus thermophilus* on stratum corneum ceramide levels and signs and symptoms of atopic dermatitis patients. *Exp Dermatol*. 2003;12: 615-620.
  176. Akkasheh G, Kashani-Poor Z, Tajabadi-Ebrahimi M, Jafari P, Akbari H, Taghizadeh M, Memarzadeh MR, Asemi Z, Esmailzadeh A. Clinical and metabolic response to probiotic administration in patients with major depressive disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Nutrition* 2016; 32:315-320.
  177. Mayer EA, Padua D, Tillisch K. Altered brain-gut axis in autism: comorbidity or causative mechanisms? *Bioessays* 2014; 36: 933-939.
  178. Neufeld KA, Kang N, Bienenstock J, Foster JA. Effects of intestinal microbiota on anxiety-like behavior. *Commun Integr Biol*. 2011;4: 492-494.
  179. Steenbergen L, Sellaro R, van Hemert S, Bosch JA, Colzato LS. A randomized controlled trial to test the effect of multispecies probiotics on cognitive reactivity to sad mood. *Brain Behav Immun*. 2015; 48: 258-264.
  180. Kennedy PJ, Cryan JF, Dinan TG, Clarke G. Kynurenine pathway metabolism and the microbiota-gut-brain axis. *Neuropharmacology*. 2017; 112:399-412.
  181. Waclawiková B, El Aidy S. Role of Microbiota and Tryptophan Metabolites in the Remote Effect of Intestinal Inflammation on Brain and Depression. *Pharmaceuticals* . 2018 Jun 25;11. doi: 10.3390/ph11030063.
  182. Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, Liu H, Sham L, Reim EK, Lanctôt KL. A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol Psychiatry*. 2010;67: 446-457.
  183. Maes M, Kubera M, Leunis JC, Berk M. Increased IgA and IgM responses against gut commensals in chronic depression: further evidence for increased bacterial translocation or leaky gut. *J Affect Disord* 2012; 141:55-62.
  184. Sampson TR, Mazmanian SK. Control of brain development, function, and behavior by the microbiome. *Cell Host Microbe*. 2015; 17:565-576.
  185. Bravo JA, Forsythe P, Chew MV, Escaravage E, Savignac HM, Dinan TG, Bienenstock J, Cryan JF. Ingestion of *Lactobacillus* strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011; 108:16050-16055.
  186. Stilling RM, van de Wouw M, Clarke G, Stanton C, Dinan TG, Cryan JF. The neuropharmacology of butyrate: The bread and butter of the microbiota-gut-brain axis? *Neurochem Int*. 2016; 99:110-132.
  187. Milligan G, Shimpukade B, Ulven T, Hudson BD. Complex pharmacology of free fatty acid receptor. *Chem Rev* 2017; 117: 67-110
  188. Reigstad CS, Salmonson CE, Rainey JF 3rd, Szurowski JH, Linden DR, Sonnenburg JL, Farrugia G, Kashyap PC. Gut microbes promote colonic serotonin production through an effect of short-chain fatty acids on enterochromaffin cells. *FASEB J*. 2015; 29:1395-1403.
  189. O'Mahony SM, Clarke G, Borre YE, Dinan TG, Cryan JF. Serotonin, tryptophan metabolism and the brain-gut-microbiome axis. *Behav Brain Res*. 2015; 277:32-48.
  190. Goh KK, Liu YW, Kuo PH, Chung YE, Lu ML, Chen CH. Effect of probiotics on depressive symptoms: A meta-analysis of human studies. *Psychiatry Res*. 2019 doi: 10.1016/j.psychres.2019.112568.
  191. Sarkar A, Lehto SM, Harty S, Dinan TG, Cryan JF, Burnet PJ. Psychobiotics and the Manipulation of Bacteria-Gut-Brain Signals. *Trends Neurosci*. 2016; 39:763-781.
  192. Romijn AR, Rucklidge JJ, Kuijter RG, Frampton C. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of *Lactobacillus helveticus* and *Bifidobacterium longum* for the symptoms of depression. *Aust N Z J Psychiatry*. 2017; 51:810-821.

193. Ghorbani Z, Nazari S, Etesam F, Nourimajd S, Ahmadian M, Jahromi S. The effect of synbiotic as an adjuvant therapy to fluoxetine in moderate depression: a randomized multicenter trial. *Arch. Neurosci.* 2018, 5, e60507.
194. Chahwan B, Kwan S, Isik A, van Hemert S, Burke C, Roberts L. Gut feelings: A randomised, triple-blind, placebo-controlled trial of probiotics for depressive symptoms. *J Affect Disord.* 2019 15;253: 317-326.
195. Kazemi A, Noorbala AA, Azam K, Eskandari MH, Djafarian K. Effect of probiotic and prebiotic vs placebo on psychological outcomes in patients with major depressive disorder: A randomized clinical trial. *Clin Nutr.* 2019; 38: 522-528.



# Información para las mujeres:

El uso de probióticos durante  
la peri y la postmenopausia

Documento dirigido al profesional sanitario para informarle  
del contenido de la MenoGuía para pacientes





## Información para las mujeres

Las MenoGuías de la AEEM ofrecen material informativo para dar respuesta, en un lenguaje sencillo, a las cuestiones básicas que se plantea la población en general.

Esta información no pretende ser un sustituto del consejo médico, del diagnóstico o del tratamiento. Busque siempre la opinión de su especialista o de cualquier profesional de la salud respecto a cualquier duda. © AEEM

¿De qué hablamos cuando hablamos de microbiota? Cuando hablamos de microbiota nos referimos al conjunto de microorganismos vivos que habitan en un lugar determinado de nuestro organismo: aparato digestivo, vagina, aparato excretor renal, piel, etc. Por lo tanto, se puede hablar de microbiota vaginal, microbiota urinaria, microbiota intestinal, etc., presentando cada una de ellas unas características particulares.

### Microbiota vaginal

La dominancia de los lactobacilos en la vagina es una consecuencia de la secreción de estrógenos que da lugar a un aumento del grosor de la pared vaginal y a la secreción de una serie de nutrientes que favorece la colonización.

Uno de los nutrientes, la glucosa, es fermentada por los lactobacilos que la convierten en ácido láctico, lo que hace que el pH fisiológico de la cavidad vaginal tenga unos valores comprendidos entre 4 y 4,5. Este pH es óptimo para su crecimiento, mientras que impide el desarrollo de la mayoría de los microbios patógenos, habituados a vivir en un pH más elevado. Durante el embarazo, el pH vaginal desciende aún más, hasta valores próximos a 3, especialmente durante el tercer trimestre. De este modo, se dificulta la invasión por patógenos que pudieran llegar al feto por vía ascendente o infectarlo durante el paso por el canal del parto y se protege a la madre frente a las fiebres puerperales.

¿Qué ocurre cuando al final del periodo fértil se produce el cese de la producción de estradiol que marca la menopausia? La vagina va adoptando poco a poco unas condiciones ambientales semejantes a las que presentaba durante la infancia. La disminución drástica de estrógenos y de nutrientes, junto con el adelgazamiento de la mucosa vaginal va a dar lugar a los signos típicos de este periodo, que incluyen alisamiento de la pared, pérdida de elasticidad, y disminución de su humectación. Como consecuencia, se reduce la concentración de la microbiota, que desciende a valores de aproximadamente el 1% de la presente durante el periodo fértil y lo cual da lugar a la elevación del pH de la cavidad. Todo ello provoca la aparición de la sintomatología típica de la postmenopausia, que incluye sensación de sequedad, picor y dispareunia (dolor en las relaciones sexuales).

### Microbiota urinaria

De acuerdo con los datos procedentes de estudios realizados en mujeres adultas, la microbiota urinaria presenta una importante variedad de microorganismos pertenecientes a distintos géneros. La población más abundante corresponde a especies de *Lactobacillus*, *Streptococcus* y *Bifidobacterium*.

En la tabla 1 se incluyen los principales factores que pueden alterar la microbiota urinaria.

**Tabla 1. Factores que alteran la microbiota urinaria**

• Sexo.
• Edad
• Toma de antibióticos
• Actividad sexual: <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ prácticas sexuales</li> <li>◦ anticonceptivos</li> <li>◦ microbiota de la pareja.</li> <li>◦ espermicidas.</li> </ul>

## Microbiota digestiva

Sin lugar a dudas, el ecosistema más complejo lo constituye el tracto gastrointestinal, siendo el intestino grueso donde se encuentra la microbiota más abundante.

Las bacterias que componen la microbiota intestinal se adquieren desde el momento del nacimiento, siendo bastante inestable durante el primer año de vida.

La gran biodiversidad de especies que habitan en el intestino grueso facilita la vida y el desarrollo del conjunto, que incluye no solo a los distintos tipos de microorganismos, sino también al anfitrión humano.

Son numerosas las evidencias científicas que avalan el importante papel que desempeña la microbiota intestinal, de forma que se ha establecido la asociación de modificaciones en la composición de esta microbiota intestinal, tanto en enfermedades que afectan al tracto gastrointestinal (enfermedad inflamatoria intestinal, diarrea aguda, diarrea del viajero, colitis ulcerosa, etc.), como en otras que presentan una manifestación de tipo sistémico o general. Esto es debido a la serie de actuaciones que ejercen los microorganismos que componen la microbiota intestinal, sobre todo los lactobacilos y la bifidobacterias. Entre estas actuaciones hay que destacar el efecto beneficioso que ejercen sobre el sistema inmune así como la producción de los denominados ácidos grasos de cadena corta, implicados en un aumento de la sensibilidad a la insulina, disminución de la acumulación de

lípidos y aumento en la sensación de saciedad, entre otros efectos beneficiosos para el organismo humano.

## Microbiota de la piel

La microbiota de la piel protege a este órgano y sus anejos de muchas enfermedades, contribuyendo al mantenimiento de la salud más allá del ámbito dérmico. Así, además de funcionar como barrera ante la invasión microbiana, es fundamental para el desarrollo de un sistema inmunitario competente. Sin embargo, cuando se producen cambios en la composición de esta microbiota, la presencia de determinados microorganismos puede asociarse con la generación de enfermedades de la piel como el acné, la dermatitis atópica y la psoriasis.

### ¿Qué puede ocurrir cuando se altera la microbiota?

En determinadas situaciones se puede producir una **disbiosis**, es decir una alteración en la composición de la microbiota en distintas localizaciones del organismo, incluyendo el tracto gastrointestinal, el aparato genitourinario o la piel, que puede asociarse con el desarrollo de determinadas enfermedades. Por este motivo, la restauración y/o modificación en la composición bacteriana alterada, puede constituir un objetivo terapéutico de gran importancia.

Aunque se han propuesto distintas posibilidades de actuación para conseguir esta normalización de la funcionalidad de la microbiota, es destacable el papel que se le ha atribuido a la utilización de los probióticos.

### Pero ¿qué son los probióticos

Los probióticos son microorganismos vivos que cuando se administran en cantidades

adecuadas confieren un beneficio a la salud del hospedador.

Hay que tener en cuenta que:

- Los efectos beneficiosos demostrados para un determinado probiótico o cepa del mismo no significa que otras cepas del mismo probiótico ofrezcan un beneficio similar para la salud son extrapolables o atribuibles a otras cepas de la misma especie
- El hecho de que una cepa microbiana, con categoría de probiótico, haya demostrado eficacia en una indicación concreta, no justificaría su eficacia para otras indicaciones terapéuticas.
- Es por todo ello que se hace necesaria la realización de estudios concretos para cada cepa bacteriana frente a cada indicación propuesta.

Para que un probiótico pudiera considerarse como tal, es necesario que cumpla una serie de características:

- 1) **Ser de origen humano.** Los microorganismos que hayan sido previamente aislados de personas sanas van a presentar una mayor facilidad para desarrollarse y ejercer sus beneficios en las distintas localizaciones del ser humano. Es importante indicar que también se han utilizado probióticos de origen no humano, como *Saccharomyces cerevisiae*, en el que se ha demostrado su seguridad tras su consumo regular por nuestra especie.
- 2) **Resistencia a las condiciones ambientales del lugar de actuación.** Así, para que un probiótico llegue con todas sus características al intestino es preciso que no se vean afectados por los distintos factores agresivos durante su desplazamiento por el tracto gastrointestinal, como el pH gástrico, las enzimas digestivas o la acción detergente e inhibidora de las sales biliares.

Hasta el momento son numerosos los microorganismos que se han propuesto como

probióticos, entre los que destacan especialmente las bacterias lácticas y las bifidobacterias.

## ¿Son seguros los probióticos?

La mayoría de los probióticos en uso hoy en día provienen de alimentos fermentados o de los microbios que colonizan a una persona sana. Según los expertos se trata de productos con un alto grado de seguridad.

No están indicados en determinados sectores de población, como es el caso de pacientes inmunodeprimidos, en procesos cancerosos, tras un trasplante de órganos, con enfermedades críticas o cuando la permeabilidad intestinal se encuentre alterada.

## ¿Qué sabemos sobre el papel que desempeñan los probióticos en algunas enfermedades?

El uso de probióticos se asocia en la actualidad con un gran número de efectos beneficiosos en los humanos, como la mejora de la intolerancia a la lactosa, la modulación del sistema inmunitario, la reducción de la hipercolesterolemia y la protección frente a enfermedades infecciosas, inflamatorias y alérgicas.

## Veamos qué pueden hacer por nosotros

### Infecciones vaginales

La salud vaginal se puede definir como el estado de la vagina que mantiene las condiciones fisiológicas adecuadas a la evolución de la edad de la mujer, que no produce sintomatología local, y permite una vida sexual satisfactoria.

La vagina constituye un ecosistema complejo y dinámico en equilibrio gracias a los

mecanismos de defensa naturales de la mujer y a la microbiota natural de la vagina que en muchas ocasiones se ve alterada y sufre cambios en la estructura y composición, influenciada por factores como la edad, ciclo menstrual (menstruación), embarazo, lactancia materna, métodos de control de natalidad, práctica sexual y hábitos de higiene íntima.

No podemos olvidar que las infecciones del tracto urogenital femenino constituyen uno de los motivos de consulta más frecuente en la práctica clínica ginecológica. Son causadas por múltiples factores: bacterias, hongos, virus, medicamentos, cambios hormonales, falta de higiene o uso de sustancias irritantes. Se trata de una patología que afecta de manera diversa al bienestar de las mujeres, sobre todo cuando son persistentes, o si hay particulares factores de riesgo que condicionan en algunos casos las frecuentes recidivas o recaídas.

En este sentido, existen numerosos estudios sobre el uso de probióticos tanto en el tratamiento como en la prevención de recurrencias de vulvovaginitis bacteriana y candidiasis, en los cuales se ha demostrado que el uso de probióticos solos o en combinación con antimicrobianos, modifica positivamente la microbiota vaginal y previene las infecciones vaginales y urinarias en mujeres posmenopáusicas.

A modo de precaución hay que tener presente que las duchas vaginales no están aconsejadas, salvo que sean prescritas por su especialista.

Por otra parte, no se puede olvidar que los probióticos no deben sustituir a los tratamientos de eficacia contrastada, pero sí pueden complementarlos y, probablemente, reducir la recidiva.

### **Infecciones urinarias**

Las infecciones del tracto urinario (ITUs) se caracterizan por su alto grado de incidencia, mayor en las mujeres que en los varones, con un aumento en la etapa menopáusica.

Esta mayor incidencia en el sexo femenino es debida a las características anatómicas y fisiológicas de éste, que determinan una predisposición para contraer ITUs. Los factores de riesgo que pueden dar lugar a ITUs, sobre todo en mujeres premenopáusicas, incluyen relaciones sexuales recientes, uso de diafragmas con espermicida, historial anterior de ITUs y empleo reciente de antibióticos. Frecuentemente, las ITUs en las mujeres se inician con una infección vaginal que puede ascender hacia la uretra y la vejiga.

Una de las principales estrategias que se ha desarrollado en la última década es el empleo de probióticos, bien por vía vaginal, bien por vía oral, debido por una parte al hecho de que en pacientes con ITU recurrentes, la microbiota vaginal está alterada en el momento de las ITU, teniendo a menudo mayores tasas de colonización con *E. coli* y disminución de lactobacilos, lo cual sugiere que la colonización vaginal con lactobacilos puede prevenir la colonización vaginal de *E. coli* y la IU recurrente.

Se puede afirmar por tanto que:

- Los probióticos son una opción eficaz en las mujeres que presentan sobre todo vaginosis bacteriana (VB) y con menor eficacia en candidiasis.
- Los probióticos pueden desempeñar un papel en la prevención de la aparición de resistencias bacterianas, unido al hecho de que eliminan o disminuyen la posibilidad de recaídas
- Restaurar los lactobacilos protectores en vagina puede reducir los riesgos de ITUs.
- La disminución del pH vaginal ocasionada por la actuación de los lactobacilos, con una alta producción de ácido láctico, ocasiona un efecto barrera contra muchos tipos de hongos y bacterias y reduce a la mitad las recurrencias de las infecciones urinarias.

Por otra parte, hay que tener en cuenta que el tabaquismo produce una disminución

del estado inmunológico, además de afectar a epitelios y mucosas, estando relacionado con tener recidivas de infecciones urinarias y vaginales.

### Síndrome metabólico

El síndrome metabólico es un conjunto de alteraciones fisiológicas, bioquímicas, clínicas y metabólicas que incrementan el riesgo de enfermedad cardiovascular, diabetes y la mortalidad por todas las causas

### ¿Y cuándo se puede afirmar que una persona tiene síndrome metabólico?

Esto ocurre cuando se detectan las alteraciones que se incluyen en la tabla 2.

A la vista de estos criterios empleados para el diagnóstico de la presencia o ausencia del síndrome metabólico, hemos de tener en cuenta que:

- Existe una tendencia al aumento del peso alrededor de la menopausia, que parece estar más en relación con el proceso de envejecimiento que con los cambios hormonales.
- Existe una tendencia a adoptar un patrón androide de distribución de la grasa después de la menopausia.
- Los cambios hormonales de la menopausia ocasionan modificaciones en la composición corporal y en la distribución de la grasa en el organismo.

- Este aumento de grasa a nivel central suele asociarse a cambios en la homeostasis de la glucosa, en el perfil lipídico y en la tensión arterial constituyendo la base del denominado síndrome Metabólico.
- La posibilidad de padecer un Síndrome metabólico aumenta después de la menopausia, asociándose a un incremento en el riesgo cardiovascular y de diabetes mellitus.
- Los síntomas posmenopáusicos, tales como los sofocos, pueden ser más severos en las mujeres posmenopáusicas con síndrome metabólico y obesidad abdominal.

Los abundantes estudios realizados con distintas cepas probióticas, con el fin de establecer su posible efecto positivo en uno o más de los factores que forman parte del síndrome metabólico (tensión arterial alta, aumento de la grasa visceral, valores elevados de glucosa en sangre, etc.), demuestran que distintos probióticos, sobre todo *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, pueden actuar de forma positiva en algunos de los factores implicados en el síndrome metabólico, mejorando la obesidad, la inflamación y las complicaciones metabólicas asociadas a través de varios mecanismos.

Los probióticos pueden emplearse en mujeres posmenopáusicas afectas de síndrome metabólico con gran seguridad.

Además, se recomienda incrementar la ingesta de fruta, verduras, cereales integrales y pescado para aumentar la diversidad bacteriana intestinal.

**Tabla 2. Criterios diagnósticos del síndrome metabólico**

Parámetro	Puntos de corte
Circunferencia de cintura	100 cm en varones 88 cm en mujeres
TG plasmáticos	Mayor o igual a 150 mg/dL
HDLc	Menor a 40 mg dL en varones <Menor a 50 mg/dL en mujeres
Presión arterial	
Sistólica	Mayor o igual 130 mmHg
Diastólica	Mayor o igual 85 mmHg
Glucemia en ayunas	Mayor o igual 100 mg/dL

### **¿Y en afecciones intestinales?**

En el momento actual se sabe que diversas cepas de probióticos son eficaces en la enfermedad inflamatoria intestinal conjuntamente con el tratamiento farmacológico convencional.

Igualmente, se dispone de varios probióticos que se pueden emplear con seguridad en mujeres con colon irritable. Además, en la menopausia el consumo de probióticos en mujeres intolerantes a la lactosa se convierte en una estrategia terapéutica de gran relevancia.

En el caso de los procesos diarreicos, los probióticos han demostrado su eficacia en la diarrea aguda, la diarrea del viajero y la diarrea tras toma de antibióticos en la mujer a cualquier edad.

### **¿Y qué pasa con la piel en la etapa menopáusica?**

La disminución de los estrógenos en la menopausia provoca cambios en la piel como

el descenso del colágeno cutáneo y envejecimiento de la piel, el empleo de probióticos puede ser una estrategia terapéutica.

### **Estados de ánimo**

Los cambios de humor y las depresiones aumentan en el periodo menopáusico, una estrategia de tratamiento a base de probióticos o puede aumentar los precursores de los neurotransmisores.

Hoy por hoy, en los estudios realizados en este sentido, se ha podido comprobar que el tratamiento con determinados probióticos en la mujer posmenopáusica, puede ayudar, en unión de la medicación habitual a la mejoría de pacientes afectadas de depresión severa. Ello es debido al papel que desempeñan los probióticos en la formación de los neurotransmisores que juegan un importante papel en los procesos depresivos.



