

**Evidencia científica de la
combinación de *L. crispatus*,
L. gasseri, *L. jensenii* y
L. rhamnosus en la microbiota
de la mujer en**

**Vaginosis
bacteriana**

**Embarazo
y parto
pretérmino**

**Cáncer
de mama**

TÍTULO ORIGINAL

Evidencia científica de la combinación de *L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. jensenii* y *L. rhamnosus* en la microbiota de la mujer en vaginosis bacteriana, embarazo y parto pretérmino y cáncer de mama

Depósito legal: B xxxx

ISBN: xxxx

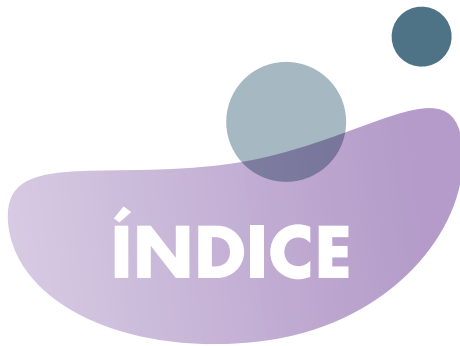
© 2022 Lexic Vivactis, S.L.

Reservados todos los derechos de la edición. Prohibida la reproducción total o parcial de este material, fotografías y tablas de los contenidos, ya sea mecánicamente, por fotocopia o cualquier otro sistema de reproducción sin autorización expresa del propietario del copyright.



Passeig de Gràcia, 101, 1.º 3.º
08008 Barcelona

El editor no acepta ninguna responsabilidad u obligación legal derivada de los errores u omisiones que puedan producirse con respecto a la exactitud de la información contenida en esta obra. Asimismo, se supone que el lector posee los conocimientos necesarios para interpretar la información aportada en este texto.



INTRODUCCIÓN.....	2
MICROBIOTA Y VAGINOSIS BACTERIANA	
Capacidad de un preparado de lactobacilos administrado por vía oral para mejorar la calidad de la microflora neovaginal en mujeres transexuales <i>Kaufmann U, Domig KJ, Lippitsch CI, Kraler M, Marschalek J, Kneifel W, Kiss H, Petricevic L. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2014 Jan; 172:102-5</i>	4
Estudio PROBIT sobre la utilización de probióticos orales en las infecciones vaginales <i>Santamaría Orleans A, De la Iglesia Arnáez R, Blanco-Soler Palacios-Pelletier C, Tena González JA. Nutr Clin Diet Hosp. 2017;37(4):60-8</i>	7
MICROBIOTA EN EL EMBARAZO Y PARTO PRETÉRMINO	
Microbiota vaginal <i>Lactobacillus</i> de mujeres sanas al final del primer trimestre de embarazo <i>Kiss H, Kögler B, Petricevic L, Sauerzapf I, Klayraung S, Domig K, Viernstein H, Kneifel W. BJOG. 2007 Nov; 114(11):1402-7</i>	10
Caracterización de la microbiota vaginal <i>Lactobacillus</i> asociada al parto prematuro <i>Petricevic L, Domig KJ, Nierscher FJ, Sandhofer MJ, Fidesser MA, Krondorfer I, Husslein P, Kneifel W, Kiss H. Sci Rep. 2014 May 30;4:5136</i>	13
MICROBIOTA Y CÁNCER DE MAMA	
Influencia de las cepas probióticas de <i>Lactobacillus</i> administradas por vía oral sobre la microbiota vaginal en mujeres con cáncer de mama durante la quimioterapia: estudio piloto aleatorizado, controlado con placebo y doble ciego <i>Marschalek J, Farr A, Marschalek ML, Domig KJ, Kneifel W, Singer CF, Kiss H, Petricevic L. Breast Care (Basel). 2017 Oct; 12(5):335-9</i>	15
Impacto de la administración oral de cuatro cepas de <i>Lactobacillus</i> en la puntuación de Nugent: revisión sistemática y metaanálisis <i>de Vrese M, Laue C, Papazova E, Petricevic L, Schrezenmeir J. Beneficial Microbes. 2019 May 28; 10(5):483-96</i>	18
PUNTOS CLAVE	20



Introducción

En medicina, la estrategia enfocada a la prevención de enfermedades debe ser un objetivo prioritario. Gracias a la prevención no solo se consigue una mejora en la calidad de vida de las mujeres, sino que se reduce el coste económico derivado de la posible enfermedad. Un claro ejemplo son las infecciones causadas por una disbiosis en la microbiota vaginal. **Las complicaciones asociadas a la vaginosis bacteriana incluyen un mayor riesgo de enfermedades de transmisión sexual (incluido el VIH) y de parto prematuro.** Por otra parte, los tratamientos antibióticos han mostrado una eficacia subóptima, ya que, a pesar de erradicar la infección en la mayoría de los casos, no han logrado reducir la incidencia de parto prematuro y han incrementado la posibilidad de sufrir una disbiosis de la microbiota vaginal, lo que facilita la aparición de recidivas.

La ausencia de lactobacilos en la vagina, una característica específica de la vaginosis bacteriana, plantea la pregunta de si la restauración de los lactobacilos mediante la terapia con probióticos puede restaurar la microbiota normal y, entre otras ventajas, mejorar las posibilidades de tener un embarazo a término saludable^{1,2}. **La justificación del uso de probióticos en la salud de las mujeres es bastante sólida**³. Ciertas cepas de lactobacilos pueden colonizar la vagina de manera segura después de la administración oral y vaginal, desplazar y erradicar patógenos (incluidos *Gardnerella vaginalis* y *Escherichia coli*) y modular la respuesta inmunitaria interfiriendo en la cascada inflamatoria que puede conducir al parto prematuro⁴. Los atributos adicionales de los probióticos incluyen su potencial para degradar los lípidos y mejorar los niveles de citoquinas, lo que promueve el desarrollo del embrión.

La aplicación oral de preparados probióticos vaginales ha cobrado una importancia considerable^{2,5,6}. Esta tendencia ha estimulado aún más el interés por desarrollar productos probióticos para aplicaciones ginecológicas. En este contexto, es fundamental desarrollar preparados con cepas bacterianas probióticas bien definidas que posean una funcionalidad pensada «a medida» de las necesidades^{4,7}.

El desarrollo científico de formulaciones probióticas con fines ginecológicos se basa en una serie de pasos de selección que se llevan a cabo primero a escala de labo-

ratorio. Las posibles cepas procedentes de aislados humanos deben someterse a varias evaluaciones en función de diferentes criterios antes de que puedan someterse a formulaciones tecnológicas y, finalmente, a investigaciones clínicas. Gracias a la capacidad individual de cada cepa seleccionada, se ha podido demostrar su eficacia en distintos ensayos clínicos⁸⁻¹².

Los preparados de *Lactobacillus* se originaron a partir de un estudio realizado por Kiss et al. (2007)⁹. Este estudio caracterizó las especies dominantes de *Lactobacillus* que colonizan la vagina de mujeres embarazadas sanas y consiguió una mejor comprensión del papel potencial de las especies que podrían estar asociadas con la infección. El estudio demostró que el 80 % de la microbiota vaginal estaba formada por 4 especies distintas de *Lactobacillus* (en concreto, *L. gasseri*, *L. crispatus*, *L. jensenii* y *L. rhamnosus*), ya fuera de forma aislada o en combinación entre ellas.

Posteriormente, Petricevic et al. (2008)¹⁰ demostraron que, en concreto, *L. casei rhamnosus* podía ser un tratamiento sustitutivo adecuado para la restauración de la microbiota vaginal después del tratamiento antibiótico de la vaginosis bacteriana. En 2014, el estudio de Kaufmann et al.⁸ puso de manifiesto que la administración oral de cepas de *L. crispatus*, *L. rhamnosus*, *L. jensenii* y *L. gasseri* mejoró considerablemente el microbiota neovaginal y redujo la puntuación de Nugent en un grupo significativo de mujeres transexuales. El mismo año, Petricevic et al.¹¹ realizaron un estudio que demostró la relación entre la presencia de *L. iners* como una sola especie de *Lactobacillus* en la vagina de mujeres embarazadas al principio del embarazo con el parto prematuro, sugiriendo que, por el contrario, la diversidad de especies de lactobacilos tiene una influencia beneficiosa en la duración del embarazo. El beneficio de la diversidad de cepas de *Lactobacillus* en la microbiota vaginal fue evaluado por Marschalek et al.¹² en un estudio realizado en mujeres con cáncer de mama durante la quimioterapia. El

estudio demostró que el tratamiento probiótico oral con un combinado de cepas de *Lactobacillus* (las anteriormente mencionadas *L. crispatus*, *L. rhamnosus*, *L. jensenii* y *L. gasseri*) podía prevenir el desarrollo del síndrome genitourinario en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama y disbiosis.

Estas evidencias han llevado a los especialistas a recomendar en su práctica clínica habitual el uso de complementos alimenticios a base de probióticos y prebióticos en caso de infección vaginal (además del tratamiento farmacológico antifúngico o antibiótico), con la intención de evitar recidivas, prevenir de infecciones vulvovaginales y mantener y recuperar la microbiota vaginal¹³.

Por último, un metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados realizado por de Vriese et al. en 2019¹⁴ concluye que la administración oral de un probiótico que contenga *L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. jensenii* y *L. rhamnosus* mejora el patrón microbiano en diferentes formas de disbiosis vaginal, con las consecuencias positivas mencionadas anteriormente que ello conlleva.

En general, las cepas probióticas deben cumplir una serie de requisitos, como son seguridad, identidad bacteriana, mantenimiento de la viabilidad y estabilidad bacteriana (tanto en la preparación como en el ambiente final de aplicación), y ser eficaces contra patógenos relevantes⁷. En el desarrollo de dichas preparaciones, es de crucial importancia, por un lado, considerar la variedad de propiedades individuales que aporta cada una de las cepas que se selecciona (las cepas deben ser compatibles entre sí o incluso poseer potencial sinérgico) y, por otro lado, proporcionar preparaciones personalizadas que posean una vida útil aceptable.

Los preparados probióticos de administración oral que contienen las cuatro cepas de *L. crispatus* LBV88, *L. gasseri* LBV150, *L. jensenii* LBV116 y *L. rhamnosus* LBV96 parecen cumplir, según todas las evidencias, los requisitos mencionados.

Consulte la Bibliografía a través del QR, al final de la publicación.



Capacidad de un preparado de lactobacilos administrado por vía oral para mejorar la calidad de la microflora neovaginal en mujeres transexuales

Kaufmann U, Domig KJ, Lippitsch CI, Kraler M, Marschalek J, Kneifel W, Kiss H, Petricevic L. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2014 Jan;172:102-5.

Vaginosis bacteriana

OBJETIVO

Determinar si un preparado de administración oral que contiene cuatro cepas de lactobacilos ejerce algún efecto apreciable en la microbiota neovaginal de las mujeres transexuales.

COMENTARIO

La microbiota de las mujeres transexuales con transformación de varón a mujer es una simbiosis compleja de especies aerobias y anaerobias, con un número muy limitado de lactobacilos. Tiene una notable semejanza con la microbiota vaginal anormal que es característica de la vaginosis bacteriana. Se ha demostrado que, aunque las mujeres transexuales muestran unos niveles de estradiol en suero comparables a los de las mujeres posmenopáusicas que toman terapia estrogénica sustitutiva, su entorno neovaginal no respalda el crecimiento de lactobacilos¹. De hecho, en estas pacientes, la colonización neovaginal por lactobacilos es extremadamente baja (entre un 3 y un 4 %)².

Se ha sugerido que el intestino es un reservorio para la colonización vaginal por *Lactobacillus spp.*, contribuyendo, por tanto, al mantenimiento de una micro-

biota vaginal normal³. Además, se ha demostrado que el 80 % de las mujeres embarazadas y el 40 % de las mujeres posmenopáusicas presentaban las mismas especies de *Lactobacillus* en la vagina y en el recto⁴. Dada su semejanza anatómica y hormonal, cabe asumir que una población de individuos transexuales con transformación de varón a mujer que reciba una terapia hormonal sustitutiva será comparable a la población femenina general por lo que respecta a las determinaciones de la colonización de lactobacilos vaginal. **En este ámbito, la administración oral de un preparado de lactobacilos es un nuevo concepto para la restitución de una microbiota vaginal normal**⁵.

Para evaluar este aspecto en mujeres transexuales de hombre a mujer, se ha llevado a cabo el siguiente estudio prospectivo, aleatorizado, controlado con placebo y doble ciego.

Se consideró un total de 75 participantes en el estudio; número que se redujo a 60 participantes tras excluir aquellas personas que no cumplían los criterios de inclusión. Las 60 participantes fueron aleatorizadas en dos grupos. El grupo de intervención (33 mujeres) recibió dos cápsulas al día durante 7 días de probiótico oral, compuesto por cuatro cepas de *Lactobacillus* liofilizadas pertenecientes a las especies *L. crispatus*, *L. rhamnosus*, *L. jensenii* y *L. gasseri*. El otro grupo (27 mujeres) se consideró

grupo control y recibió un placebo. La combinación de *Lactobacillus spp.* utilizada en el grupo de intervención es la única publicada como mezcla fisiológica de microbiota de lactobacilos vaginales femenina⁶. Se obtuvieron muestras neovaginales basales un día después de la administración de la última cápsula del probiótico y dos semanas después. La variable principal del estudio fue el cambio de la puntuación en la prueba de Nugent entre la muestra basal y la muestra al finalizar el tratamiento. La variable secundaria fue la determinación de la concentración de lactobacilos mediante cultivo y reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real, tanto en la muestra basal como después del tratamiento.

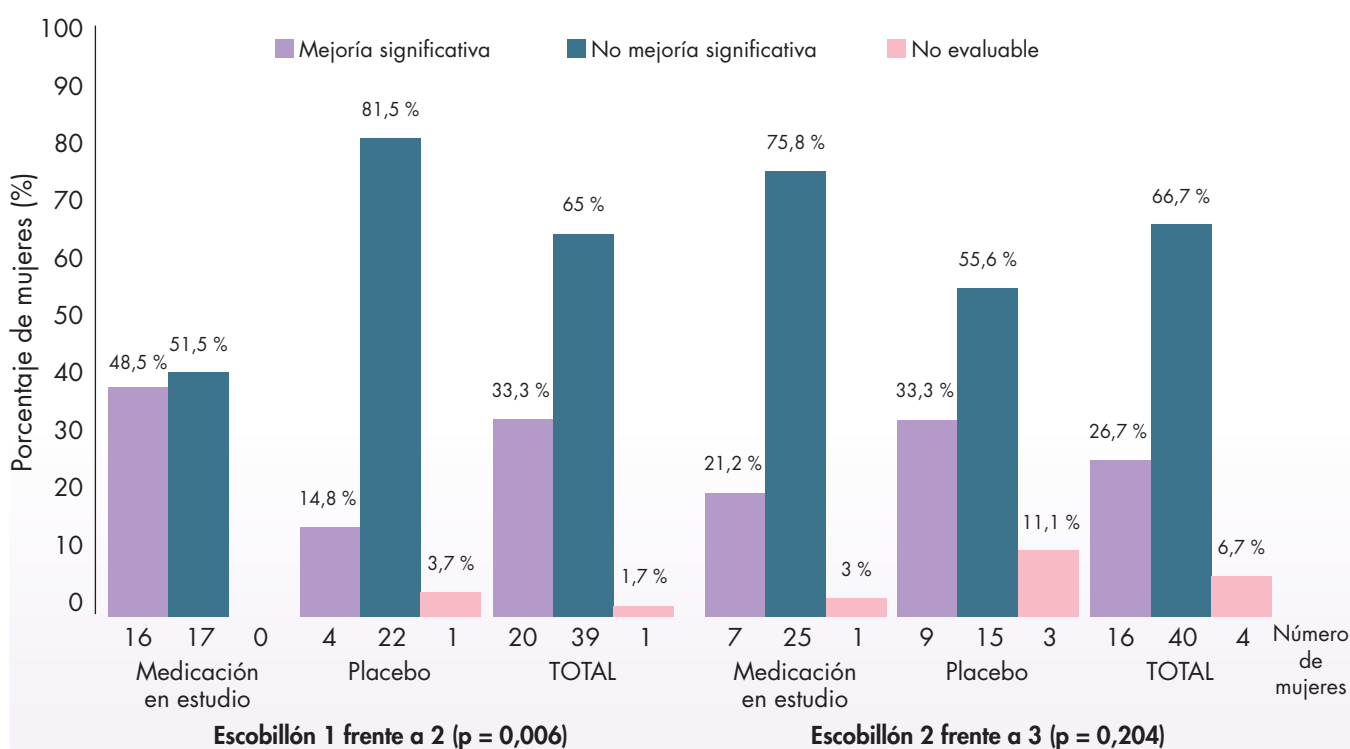
En el primer frotis neovaginal, el 30 % de mujeres presentaron una microbiota vaginal normal (puntuación de Nugent de 0 a 3) tanto en el grupo de intervención (10 de 30) como en el grupo control (8 de 27). La mediana de puntuación de Nugent fue de 5 en ambos grupos.

Los resultados de la administración del probiótico (variable principal del estudio) pueden observarse en la figura 1.

La comparación de las diferencias de puntuación de Nugent entre la primera muestra (basal) y la segunda muestra de escobillón (final de tratamiento) mostró una diferencia significativa ($p < 0,02$) de -0,18 en el grupo de intervención y de +0,92 en el grupo control. Como se muestra en la figura, **se observó una mejoría significativa de la puntuación de Nugent en 16 mujeres (48,5 %) del grupo de intervención y en 4 mujeres (14,8 %) del grupo de control entre la muestra basal y la muestra al final del tratamiento ($p = 0,006$).**

Respecto a la variable secundaria, como diferencia en las concentraciones de presuntos lactobacilos entre la muestra del primer escobillón y la del segundo, se observó un aumento de $10\,000 \pm 600$ unidades formadoras de colonias (UFC)

FIGURA 1. Mejoría de la puntuación de Nugent entre las muestras de los escobillones 1 (basal) y 2 (final de tratamiento) y entre las muestras de los escobillones 2 (final de tratamiento) y 3 (2 semanas tras finalización de tratamiento) en el grupo de intervención y el grupo de control.



de presuntos lactobacilos, en comparación con un aumento de 1600 ± 100 UFC en el grupo de control ($p < 0,0001$). En la determinación mediante PCR en tiempo real (c/ml), se observaron aumentos de los lactobacilos de 1400 ± 100 c/ml en el grupo de intervención y de 300 ± 100 c/ml en el grupo de control ($p < 0,0001$) entre las muestras del primer escobillón y las del segundo.

Cuando se excluyeron a todas las mujeres transexuales con una microbiota neovaginal normal en la situación basal ($n = 18$), se observó una mejoría de la puntuación de Nugent en el grupo de intervención ($n = 23$), pero no en el grupo de control ($n = 19$). Al examinar únicamente a las mujeres con una vaginosis bacteriana basal ($n = 22$), se observó un cambio a una microbiota intermedia en el grupo de intervención, pero no en el grupo de control.

CONCLUSIONES

Los resultados de este estudio ponen de manifiesto que la administración oral de *L. crispatus*, *L. rhamnosus*, *L. jensenii* y *L. gasseri* mejoró significativamente la microbiota neovaginal y redujo la puntuación de Nugent en un grupo significativo de mujeres transexuales. Además, la microbiota neovaginal mostró un enriquecimiento significativo de lactobacilos tras la administración de un suplemento oral, en comparación con placebo.

El aumento de la puntuación de Nugent dos semanas después del final del tratamiento oral implica una posible necesidad de un tratamiento oral prolongado para el mantenimiento de una microbiota dominada por lactobacilos.

Además, este estudio pone de manifiesto que incluso **la vaginosis bacteriana asintomática puede mejorar hasta conseguir una microbiota normal con el uso de suplementos orales de lactobacilos durante 7 días.**

Consulte la Bibliografía a través del QR, al final de la publicación.



Estudio PROBIT sobre la utilización de probióticos orales en las infecciones vaginales

Santamaría Orleans A, De la Iglesia Arnáez R, Blanco-Soler Palacios-Pelletier C, Tena González JA. Nutr Clin Diet Hosp. 2017;37(4):60-8.

Vaginosis bacteriana

OBJETIVO

Conocer la situación clínica actual de las infecciones vaginales y la utilización de un complemento alimenticio a base de lactobacilos (*L. crispatus* LBV88, *L. rhamnosus* LBV96, *L. jensenii* LBV116 y *L. gasseri* LBV150) y fructooligosacáridos para el tratamiento coadyuvante de estas infecciones.

COMENTARIO

Las infecciones vulvovaginales afectan al 75 % de las mujeres a lo largo de su vida¹, siendo un motivo recurrente en las consultas de ginecología y observándose generalmente un desequilibrio de la microbiota normal. Por ello, **la administración de probióticos y prebióticos orales que contribuyan a la regeneración de la microbiota parece aumentar la efectividad del tratamiento farmacológico y disminuir la tasa de recidivas².**

El estudio PROBIT es un estudio observacional retrospectivo, desarrollado en un periodo de dos años, en el que participaron 186 ginecólogos y se incluyeron 649 mujeres. Los datos se obtuvieron mediante cuestionarios validados por profesionales del

área de la salud y sociología, con experiencia en estudios clínicos observacionales.

Según este estudio, la mayoría de los ginecólogos (57,4 %) reciben más de 20 consultas al mes por infecciones vaginales, con una alta incidencia de recidivas (25-50 % de los casos según el 59,1 % de los expertos). **Prácticamente la totalidad de los ginecólogos encuestados (96,1 %) recomiendan el uso de prebióticos y probióticos, fundamentalmente para evitar la recidiva tras el tratamiento farmacológico.** La vía de elección para la administración de probióticos y prebióticos es la oral, con una media de 6,4 mujeres (DT 2,5) de cada 10. En los casos en los que se indicó el complemento alimenticio por vía oral, el 41 % fue como coadyuvante en el tratamiento de candidiasis, el 19,6 % como coadyuvante para el tratamiento de vaginosis, el 33,3 % de los casos para la prevención de infecciones vaginales de repetición y un 38,4 % para la recuperación y mantenimiento del equilibrio de la microbiota tras procesos infecciosos, combinando la posología indicada por el fabricante y la recomendación personalizada en función de la experiencia de los ginecólogos. Estos porcentajes difieren de forma estadísticamente significativa entre sí en función de si el especialista argumenta un único motivo o más de uno para la recomendación del complemento alimenticio, siendo superiores entre quienes alegan más de un motivo ($p < 0,001$).

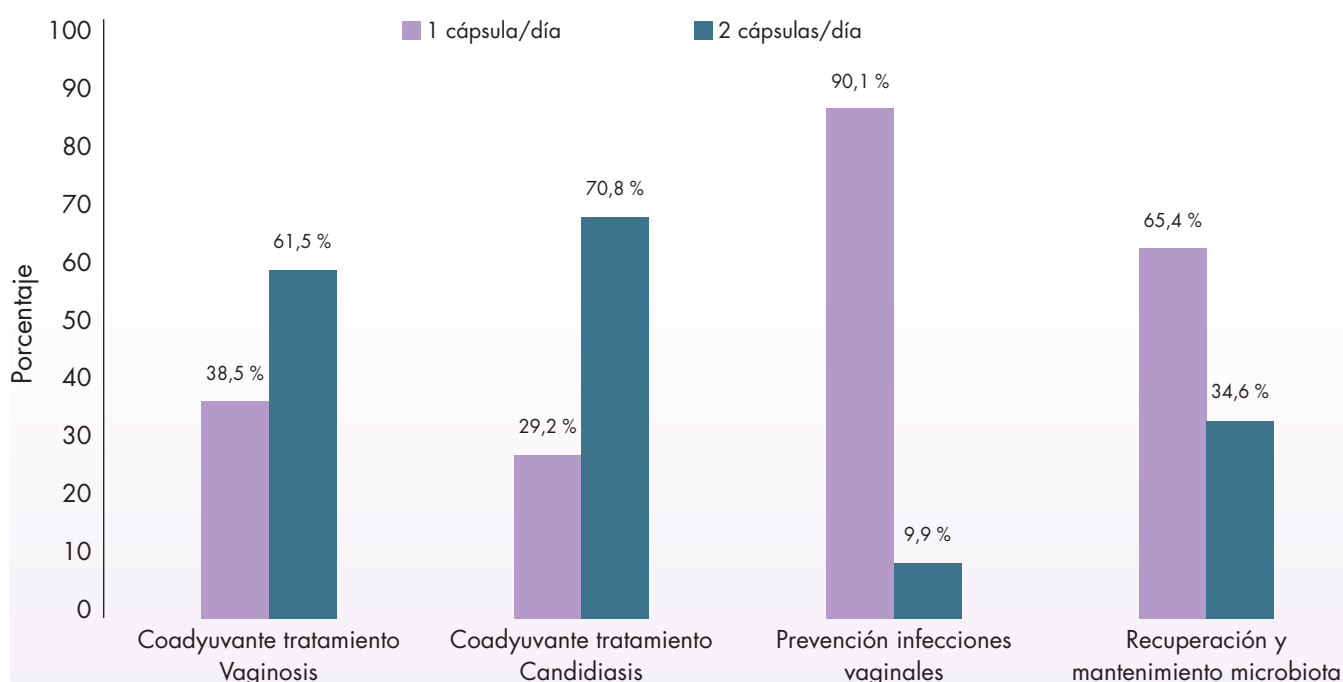
La posología del complemento alimenticio basado en *Lactobacillus* presenta dos pautas de administración distintas: deben tomarse dos cápsulas al día durante 7 días si se administra como coadyuvante al tratamiento de la infección vaginal (vaginosis o candidiasis) o una cápsula al día durante 14 días tanto para la prevención de recidivas como para la recuperación de la microbiota. Sin embargo, en la práctica real, entre el 61,5 % y el 70,8 % de especialistas recomiendan 2 cápsulas al día como suplemento coadyuvante durante las infecciones, mientras que una cápsula al día se recomienda en un 90,1 % de casos para la prevención de recidivas y en un 65 % de casos para la recuperación y mantenimiento de la microbiota (figura 1). Según la encuesta realizada, la duración media del tratamiento (bien sea como coadyuvante durante el tratamiento de la infección, para la prevención de recidivas o para la recuperación de la microbiota) coincide en la práctica real con la recomendada anteriormente.

En cuanto a la satisfacción de las pacientes, el 94,4 % de las mujeres afirma que la mejoría al utilizar el complemento alimenticio es alta, independientemente de los motivos por los cuales se haya recomen-

dado su uso. Al consultar a los ginecólogos, entre las características más valoradas destaca la eficacia con una media de 9,2 puntos, la tolerabilidad con 8,8 puntos, la experiencia previa con 8,5 puntos y el perfil de probióticos utilizados con 8,1 puntos.

De los resultados de los cuestionarios se desprende que las infecciones vaginales son más comunes en la edad fértil y con mayor actividad sexual, en línea con las estimaciones de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO). Según esta misma sociedad, la prevalencia de recidivas es de un 45 % de las mujeres, datos que coinciden con lo expresado por casi el 60 % de los ginecólogos encuestados. **Además, se refuerza la evidencia de la eficacia de los complementos alimenticios con probióticos y prebióticos como coadyuvantes para el tratamiento de estas infecciones, siendo la vía oral la forma preferente para su administración.** Por otra parte, en la mayoría de los casos se respeta la posología indicada por el fabricante del complemento (en especial en relación con la duración de la administración del complemento), siempre en función de la preferencia personal y profesional de cada ginecólogo.

FIGURA 1. Posología recomendada según el motivo único de recomendación.



CONCLUSIONES

La administración por vía oral del complemento alimenticio a base de cuatro cepas (*L. crispatus* LBV88, *L. gasseri* LBV150, *L. jensenii* LBV116 y *L. rhamnosis* LBV96) y fructooligosacárido como coadyuvante del tratamiento de las infecciones vaginales se muestra como una estrategia eficaz para mejorar la resolución del proceso infeccioso y prevenir la aparición de recidivas mediante la recuperación del equilibrio de la microbiota normal.

El estudio PROBIT pone en evidencia que estos complementos alimenticios a base de probióticos y prebióticos se recomiendan con frecuencia en la práctica clínica habitual en combinación con el tratamiento farmacológico antifúngico o antibiótico con la intención de evitar recidivas, así como para la prevención de infecciones vulvovaginales. Asimismo, se recomiendan en la recuperación y el mantenimiento de la microbiota.

El grado de satisfacción por parte de las usuarias, así como la valoración de la eficacia, tolerabilidad y confianza por parte de los ginecólogos, es muy alto.

Consulte la Bibliografía a través del QR, al final de la publicación.

Microbiota vaginal *Lactobacillus* de mujeres sanas al final del primer trimestre de embarazo

Kiss H, Kögler B, Petricevic L, Sauerzapf I, Klayraung S, Domig K, Viernstein H, Kneifel W. BJOG. 2007 Nov;114(11):1402-7



Embarazo
y parto
pretérmino

OBJETIVO

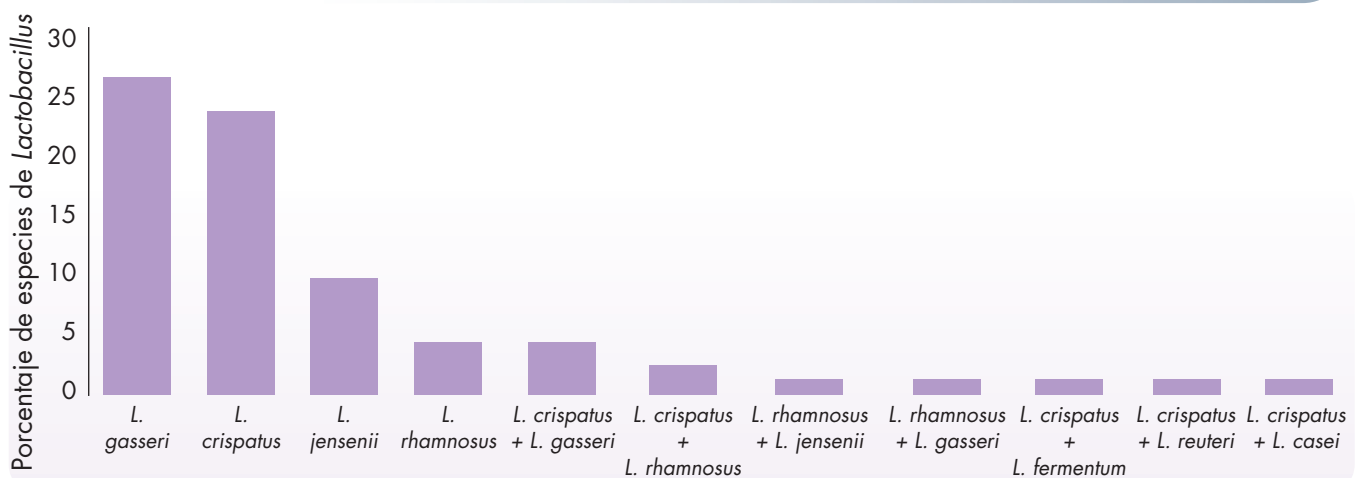
Caracterizar las especies dominantes de *Lactobacillus* que colonizan la vagina de mujeres embarazadas sanas, examinar algunas de sus propiedades fenotípicas y genotípicas y obtener una mejor comprensión del papel potencial de las especies que podrían estar asociadas a una ausencia de infección.

COMENTARIO

El estudio describe, de forma prospectiva, cuál es la composición vaginal de las especies de *Lactobacillus* de 72 mujeres sanas al final del primer trimestre del embarazo (entre las semanas 11 y 14). Para ello se incluyeron 126 mujeres en las que se descartó cualquier afectación o molestia vaginal, se comprobó que su microbiota vaginal fuera normal (mediante tinciones Gram y test de Nugent) y se descartó la colonización por *Candida*. Treinta y ocho mujeres fueron excluidas debido a que los lactobacilos existentes no eran cultivables en agar MRS o no se podían verificar mediante tinción de Gram, por lo que quedaron un total de 180 colonias de 88 mujeres para realizar una caracterización adicional mediante reacción en cadena de la

polimerasa (PCR) específica de género. Finalmente, aplicando resultados combinados de métodos microbiológicos, PCR específica de género y PCR multiplex, se pudieron recuperar lactobacilos en las muestras de 72 de las 126 mujeres incluidas en el estudio (57 %). Además de las técnicas habituales y de la PCR, las colonias de lactobacilos identificadas se caracterizaron mediante un análisis de ADN polimórfico amplificado aleatoriamente (RAPD).

Los resultados mostraron que, de las de las 72 mujeres a las que se pudo caracterizar su microbiota vaginal, esta estaba formada en casi **el 80 % de casos por una sola especie de *Lactobacillus*; en concreto, *L. gasseri* en un 26,4 % de casos, *L. crispatus* en un 23,6 %, *L. jensenii* en un 19,4 % y *L. rhamnosus* en un 9,7 % de casos**. En aquellos casos en los que aparecía más de una especie de *Lactobacillus* en la microbiota vaginal, lo habitual es que se tratara de la combinación de dos especies de *Lactobacillus*, siendo las combinaciones más frecuentes *L. crispatus* con *L. gasseri* y *L. crispatus* con *L. rhamnosus* (4,2 % y 2,7 % del total de pacientes, respectivamente). Otros lactobacilos detectados, pero siempre en combinación con *L. crispatus*, fueron *L. fermentum*, *L. reuteri* y *L. casei*. En contraste con los resultados de otros estudios¹, no se detectó la presencia de *L. acidophilus* (figura 1).

FIGURA 1. Distribución de especies de *Lactobacillus* en las 72 mujeres con lactobacilos identificados por PCR específica de especie.

Aunque la documentación completa de todas las especies detectadas en las muestras vaginales no estaba dentro del objetivo de este estudio, se obtuvieron resultados también de las especies bacterianas distintas de las bacterias del ácido láctico en las 126 mujeres incluidas originalmente en el estudio. **En el total de 126 casos, se constató que la microbiota vaginal estaba constituida sobre todo por *Lactobacillus*.** No obstante, se determinó que 40 de las 126 mujeres (31 %) estaban colonizadas principalmente por especies distintas de los lactobacilos y que 23 (18 %) albergaban tanto lactobacilos como bacilos gramnegativos. Otros microorganismos, como coliformes, especies de *Gardnerella* y levaduras, mostraron densidades de población disminuidas en aquellos casos en los que se encontró que los lactobacilos eran predominantes. En mujeres con *L. crispatus* o *L. gasseri* era extremadamente infrecuente hallar *Escherichia coli*.

Existen diferentes causas que pueden explicar la obtención de resultados contradictorios entre estudios (estado de salud de la paciente, embarazo, edad, zona geográfica...), pero el motivo más importante de posibles discrepancias es si se ha utilizado la metodología adecuada. **Los resultados de este estudio**

coinciden con los publicados por Vásquez et al.² y Antonio et al.³, lo que indica que *L. crispatus*, *L. gasseri* y *L. jensenii* pueden considerarse como las especies de *Lactobacillus* predominantes en la vagina.

Por otra parte, existe una alta homología y una estrecha relación dentro de un individuo, así como dentro de la especie. La mayoría de los patrones del análisis de RAPD eran prácticamente idénticos. No se detectaron más de tres tipos diferentes de RAPD por especie. Así pues, la implementación de métodos genotípicos constituye una vía adecuada para la clasificación y diferenciación de especies de *Lactobacillus* vaginales.

Estos resultados documentan la frecuencia de distribución de diferentes especies y cepas de *Lactobacillus*, así como sus combinaciones. Debido a que la población estaba formada por mujeres sanas en el primer trimestre del embarazo, es probable que la distribución de *Lactobacillus* que se encuentran corresponda a la de la población general no embarazada. **En términos de práctica clínica, estos hallazgos pueden tener un impacto tanto en la terapia de sustitución con *Lactobacillus* como en el diagnóstico de vaginosis bacteriana.**

CONCLUSIONES

Como es sabido, los tratamientos antibióticos, aunque reducen la concentración de las bacterias que causan los síntomas de la vaginosis bacteriana, también afectan a los *Lactobacillus* propios de la microbiota de la mujer.

Los hallazgos de este estudio implican que la sustitución de *L. crispatus* LBV88 y *L. gasseri* LBV150 o *L. jensenii* LBV116 y *L. rhamnosus* LBV96 puede ser eficaz para restaurar la microbiota vaginal normal de *Lactobacillus* y evitar la recaída de la infección, cuestionando el valor de las terapias vaginales que contienen otras especies.

Los suplementos de probióticos se han propuesto como modalidades alternativas para el mantenimiento y la restauración de una microbiota vaginal saludable⁴.

En este contexto, estos hallazgos pueden señalar cuál debe ser la composición de futuros productos probióticos específicamente dirigidos a la salud de la mujer.

Consulte la Bibliografía a través del QR, al final de la publicación.



Caracterización de la microbiota vaginal *Lactobacillus* asociada al parto prematuro

Petricovic L, Domig KJ, Nierscher FJ, Sandhofer MJ, Fidesser MA, Krondorfer I, Husslein P, Kneifel W, Kiss H. Sci Rep. 2014 May 30;4:5136.

Embarazo
y parto
pretérmino

OBJETIVO

El presente estudio se llevó a cabo para caracterizar las especies dominantes de *Lactobacillus* que colonizan la vagina de mujeres embarazadas sanas al principio del embarazo y evaluar el potencial papel protector de especies específicas de lactobacilos. Posteriormente, como objetivo secundario, se propuso elucidar si la diferente diversidad de lactobacilos vaginales en el primer trimestre del embarazo puede influir en el momento del parto.

COMENTARIO

Debido a que la infección vaginal es un mecanismo importante responsable del parto prematuro¹, mantener el equilibrio natural y saludable de la microbiota de *Lactobacillus* en la vagina es particularmente importante durante el embarazo². El estudio de Kiss et al.³ estableció que *L. crispatus* y *L. gasseri*, seguidas de *L. jensenii* y *L. rhamnosus*, fueron las especies que se encontraron con mayor frecuencia en la vagina de mujeres embarazadas, con la microbiota vaginal dominada por una sola o por una combinación de dos especies de *Lactobacillus*. El potencial efecto protector de los lactobacilos en el embarazo se basa en su capacidad para inhibir el crecimiento

de microorganismos vaginales que causan infección^{4,6}. El desplazamiento de los lactobacilos de la vagina con frecuencia conduce a una microbiota vaginal anormal, incluida la vaginosis bacteriana, que, si está presente al principio del embarazo, es un factor de riesgo de parto prematuro y bajo peso al nacer⁷.

Con la intención de evaluar el papel de las distintas especies de *Lactobacillus* durante el embarazo, se incluyeron en este estudio un total de 111 pacientes que cumplían los criterios de inclusión (tras eliminar del estudio a 19 pacientes con infección vaginal). Noventa y ocho pacientes (88 %) tuvieron un parto a término y en 13 casos (12 %) el parto fue prematuro. El peso medio al nacer fue de 3455 ± 351 g en los partos a término y de 2316 ± 205 g en los partos prematuros.

El 44 % de las pacientes con partos a término mostraban tan solo una especie de *Lactobacillus* en sus muestras vaginales, siendo del 92 % en las mujeres que sufrieron un parto prematuro. Por el contrario, el 56 % de mujeres con partos a término presentaban una combinación de 2 o más especies de *Lactobacillus*, frente a tan solo el 8 % de las mujeres con partos prematuros. Estas diferencias mostraron una clara significación estadística ($p < 0,0009$). Al comparar el número medio de especies de *Lactobacillus* detectadas en mujeres

embarazadas, también se observó una diferencia estadísticamente significativa entre el grupo de mujeres con parto a término vs. el grupo con parto prematuro ($p, 0,004$) ($1,8 \pm 0,9$ frente a $1,2 \pm 0,8$).

Las especies de *Lactobacillus* detectadas en mujeres con parto a término fueron principalmente *L. crispatus*, *L. iners* y *L. gasseri*, seguidas de *L. johnsonii*, *L. jensenii* y *L. salivarius*. Más adelante, se detectaron *L. reuteri*, *L. helveticus*, *L. plantarum* y *L. vaginalis* en solo unas pocas mujeres con partos a término. En mujeres con parto prematuro, *L. iners* fue el lactobacilo vaginal predominante. Este dato es de gran interés, ya que **la presencia de *L. iners* en solitario fue significativamente mayor (11 de 13, 85 %) en mujeres con partos prematuros que en mujeres con partos a término (16 de 98, 16 %) ($p < 0,001$).**

Por otra parte, en las muestras de las mujeres con partos a término, se determinaron 10 especies diferentes de *Lactobacillus*, mientras que en las mujeres con partos prematuros solo fueron identificadas 5 especies. Con posterioridad, se constató que **la creciente diversidad de especies de lactobacilos tiene una influencia beneficiosa en la duración del embarazo.**

L. iners desempeña un papel dominante de la microbiota vaginal en la fase de transición entre normal y

anormal que puede predisponer al desarrollo de una microbiota vaginal anormal⁸. La recolonización de la vagina con *L. iners* después de la vaginosis bacteriana puede ser un factor de riesgo de recurrencia de esta patología⁹. Únicamente según los datos de este estudio, no se puede determinar que *L. iners* por sí solo sea el responsable de las infecciones durante el embarazo; no obstante, considerando la posible falta de protección de *L. iners* contra patógenos en la microbiota vaginal y de acuerdo con los resultados del estudio, **se podría asumir que la presencia de *L. iners* por sí sola puede acelerar algunos mecanismos potencialmente asociados con el parto prematuro.** La presencia de infección vaginal en el primer trimestre se ha asociado con un mayor riesgo de parto prematuro entre las 25 y 35 semanas⁴. Debido a que ninguna de las mujeres del estudio dio a luz antes de la semana 33 y la edad gestacional promedio entre las mujeres con parto prematuro fue de 35 semanas, los autores asumen que un mecanismo diferente a la infección vaginal del primer trimestre (un mecanismo que involucre a *L. iners* como una sola especie de *Lactobacillus*) puede tener un papel en estos partos prematuros. La ausencia de otros lactobacilos además de *L. iners* y la muy baja diversidad de especies de lactobacilos con función protectora frente a patógenos genitales en el primer trimestre podría ser un riesgo potencial de parto prematuro.

CONCLUSIONES

El estudio parece demostrar que **existe una relación entre la presencia de *L. iners* como una sola especie de *Lactobacillus* en la vagina de mujeres embarazadas al principio del embarazo y el parto prematuro, a través de un mecanismo aún por dilucidar.**

Consulte la Bibliografía a través del QR, al final de la publicación.



Influencia de las cepas probióticas de *Lactobacillus* administradas por vía oral sobre la microbiota vaginal en mujeres con cáncer de mama durante la quimioterapia: estudio piloto aleatorizado, controlado con placebo y doble ciego

Marschalek J, Farr A, Marschalek ML, Domig KJ, Kneifel W, Singer CF, Kiss H, Petricevic L. Breast Care (Basel). 2017 Oct;12(5):335-9

OBJETIVO

Determinar el efecto en la microbiota vaginal de la administración oral de un preparado de *Lactobacillus* en pacientes con cáncer de mama durante la quimioterapia.

COMENTARIO

Debido a la quimioterapia y la terapia de privación de estrógenos, el síndrome genitourinario de la menopausia es una afectación común en pacientes con cáncer de mama. En estas mujeres (como en las mujeres posmenopáusicas), el síndrome genitourinario de la menopausia se asocia con una disminución de la secreción de estrógenos que conduce a una depleción de lactobacilos y a un aumento del pH vaginal, seguido de la colonización por enterobacterias. Por lo tanto, **el uso de lactobacilos podría ser una opción de tratamiento segura y eficaz para la prevención de la disbiosis bacteriana y las infecciones urinarias recurrentes en estas pacientes.**

La sustitución oral con *Lactobacillus* spp. representa un concepto más cómodo para la paciente para la restitución de una microbiota vaginal normal. En este estudio piloto aleatorizado, doble ciego y con-

trolado con placebo, el objetivo fue determinar si una preparación administrada por vía oral de 4 *Lactobacillus* spp. muestra un efecto beneficioso sobre la microbiota vaginal de pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama sometidas a quimioterapia.

Para ello se reclutó a 62 mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama en tratamiento quimioterápico. De estas, 27 (43,5 %) presentaban una microbiota vaginal en un estado intermedio (test de Nugent entre 4 y 6) y fueron aleatorizadas en dos grupos: tratamiento oral con un probiótico en cápsulas compuesto por *L. crispatus* LBV88, *L. rhamnosus* LBV96, *L. jensenii* LBV116 y *L. gasseri* LBV150N (grupo de intervención) frente a placebo (grupo control). La variable principal del estudio fue el resultado del test de Nugent un día después de la finalización del tratamiento (seguimiento 1) y una semana después (seguimiento 2). El análisis final se realizó sobre 22 mujeres (11 por grupo) tras la pérdida de seguimiento o abandono de 5 pacientes.

El análisis de los frotis iniciales de cribado reveló diferencias significativas con respecto a la puntuación de Nugent al inicio del estudio. Las mujeres del grupo de intervención mostraron una puntuación Nugent media de 4,73 (DE $\pm$ 1,01), mientras que las del grupo control tenían una puntuación

Nugent media de 4,0 (DE $\pm$ 0,0) ($p = 0,038$). El estudio demostró una tendencia hacia una mejoría en la puntuación de Nugent en el grupo de intervención tras la administración de probióticos orales. En 7 de 11 mujeres (63 %) del grupo de intervención y en 4 de 11 mujeres (36 %) del grupo de control, la puntuación de Nugent indicó un cambio hacia una microbiota vaginal normal (puntuación de Nugent de 0 a 3). En comparación con los valores del test de Nugent basal, las pacientes tratadas con el probiótico (grupo de intervención) mostraron una reducción media de -1,3 puntos en el seguimiento 1 (final del tratamiento) y de -0,57 en el seguimiento 2 (una semana tras el tratamiento). Por el contrario, las pacientes del grupo control con placebo aumentaron +0,45 y +2,5 puntos, respectivamente (tabla 1). No se observó ningún efecto adverso durante el período del estudio.

La administración oral representa un concepto alternativo y más cómodo para la paciente. Esta afirmación se basa en estudios que han demostrado una conexión entre la colonización del tracto gastrointestinal y el genitourinario por *Lactobacillus spp.*, mostrando que **el intestino puede servir como reservorio para la colonización vaginal por lactobacilos con el fin de conseguir que se mantenga una microbiota vaginal normal**¹⁻³. Morelli et al.⁴ demostraron, mediante la amplificación de la reacción en cadena de la polimerasa, que ciertos *Lactobacillus spp.* podían pasar a la microbiota vaginal cuando son administrados por vía oral. En 2008, los propios autores de este artículo pudieron demostrar un cambio significativo en la microbiota vaginal, con una mayor presencia de *Lactobacillus spp.* después de la administración oral de un probiótico con preparados de *Lactobacillus spp.*⁵.

TABLA 1. Puntuaciones Nugent detalladas al inicio, seguimiento 1 y seguimiento 2 en el grupo de intervención y control.

	Basal	Seguimiento 1	p	Seguimiento 2	p
	Nugent	Nugent		Nugent	
Grupo de intervención*	4,73 ($\pm$ 1,01)	3,27 ($\pm$ 2,15)		4,00 ($\pm$ 3,27)	
Δ con relación a basal	–	–1,30	0,084	–0,57	0,751
Grupo de control*	4,00 ($\pm$ 0,0)	4,45 ($\pm$ 2,25)		6,5 ($\pm$ 1,73)	
Δ con relación a basal	–	+0,45	0,473	+2,5	< 0,001

* Media $\pm$ desviación estándar.

Δ Diferencia.

CONCLUSIONES

Este estudio piloto mostró una puntuación de Nugent mejorada después de la administración de un preparado de *Lactobacillus* administrado por vía oral en pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama que recibían quimioterapia, mientras que la puntuación se deterioró sin tratamiento. Esto respalda la idea de que **la preparación probiótica probada tiene el potencial de mejorar la microbiota vaginal de las pacientes con cáncer.**

Según estos datos, **los probióticos deben aplicarse durante la quimioterapia para aumentar el nivel de lactobacilos en la vagina, así como para disminuir la atrofia vaginal sintomática.** Esto sugiere que el tratamiento con probióticos podría potencialmente prevenir el desarrollo del síndrome genitourinario en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama y disbiosis.

Consulte la Bibliografía a través del QR, al final de la publicación.



Impacto de la administración oral de cuatro cepas de *Lactobacillus* en la puntuación de Nugent: revisión sistemática y metaanálisis

de Vrese M, Laue C, Papazova E, Petricevic L, Schrezenmeir J. Beneficial Microbes. 2019 May 28;10(5):483-96.

OBJETIVO

Evaluar la evidencia del efecto en la disbiosis vaginal de la administración oral de una mezcla de cepas de *Lactobacillus* aisladas de la microbiota vaginal.

COMENTARIO

Bajo diversas condiciones, como la vaginosis bacteriana y la quimioterapia, la microbiota vaginal puede verse gravemente afectada. Esta afectación conlleva, además de otras alteraciones, una drástica reducción de los lactobacilos a favor de las bacterias anaerobias. Esto se asocia con un mayor riesgo de infecciones urogenitales, complicaciones obstétricas y abortos espontáneos¹⁻¹².

Se ha demostrado que la administración de bacterias productoras de ácido láctico y, en particular, de lactobacilos (llamados probióticos) facilita alteraciones positivas de la microbiota vaginal en mujeres sanas, para mejorar o restaurar una microbiota vaginal dañada o aumentar la eficacia del tratamiento con antibióticos en mujeres con vaginosis bacteriana¹³⁻¹⁵.

La administración conjunta de cuatro cepas de *Lactobacillus* (*L. crispatus* LBV88, *L. gasseri* LBV150,

L. jensenii LBV116 y *L. rhamnosis* LBV96) ha sido evaluada en varios ensayos clínicos piloto aleatorizados¹⁶⁻¹⁹. En todos ellos, esta combinación administrada vía oral mostró efectos positivos en el patrón microbiano vaginal e incluso, en alguno de ellos, una mejora de la tasa de curación de la vaginosis bacteriana. Sin embargo, debido al bajo número de mujeres incluidas en cada uno de los ensayos, la mayoría de los estudios no alcanzaron el nivel de significación requerido.

Por lo tanto, el objetivo de esta revisión sistemática y posterior metaanálisis fue evaluar la evidencia general de la administración oral de estas cepas de *Lactobacillus* aisladas de la microbiota vaginal sobre la disbiosis vaginal. Con este fin, se realizó una revisión sistemática y un posterior metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados (ECA), en los que se determinó el efecto de la administración oral de una mezcla de estas cepas de *Lactobacillus* sobre la disbiosis vaginal en función de la puntuación de Nugent.

Los estudios identificados tras la revisión sistemática fueron: Kaufmann et al. (2014), un ECA doble ciego en 60 mujeres transexuales de hombre a mujer con neovagina ligada al pene; Anoshina (2016), un ECA abierto en 60 mujeres embarazadas con infección por el virus del herpes comparadas con un grupo control de 50 mujeres sanas; Laue et al.

(2018), un ECA doble ciego en 36 mujeres con vaginosis bacteriana; y Marshalek et al. (2017), un ECA doble ciego en 22 pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama que recibían quimioterapia.

El metaanálisis de los ECA doble ciego que se incluyeron en la evaluación estadística final muestra una reducción significativa de la puntuación de Nugent con los probióticos en comparación con el placebo tanto en el modelo de efectos fijos (DME -0,561; intervalo de confianza (IC) -0,935 – -0,186; $p = 0,004$) como en el modelo de efectos aleatorios (DME -0,561; IC -0,935 – -0,186; $p = 0,004$) (figura 1).

Los *odds ratio* (OR) (relación de probabilidades) de los casos que presentan una puntuación de Nugent mejorada después de los probióticos en comparación con el placebo también mostraron un efecto significativo tanto en el modelo fijo (OR = 3,241; IC 1,051–9,992; $p = 0,041$) como en el modelo de efectos aleatorios (OR = 3,240; IC 1,051–9,992; $p = 0,041$) (figura 2).

Con el objetivo de comprobar, en primer lugar, en qué medida las condiciones específicas de una (neo) vagina artificial en comparación con una vagina natural (Kaufmann et al. 2014) habían afectado los resultados de los metaanálisis y, en segundo lugar, si la debilidad del grupo placebo en el estudio de Laue et al. (2018) había tenido un efecto significativo en estos resultados, se realizaron dos análisis de subgrupos eliminando en cada uno de ellos uno de los estudios mencionados. Ambos análisis de subgrupos mostraron también una reducción significativa de la puntuación de Nugent con la administración de probióticos en comparación con el placebo.

FIGURA 1. Forest plots del metaanálisis de diferencias de medias estandarizadas en la puntuación de Nugent.

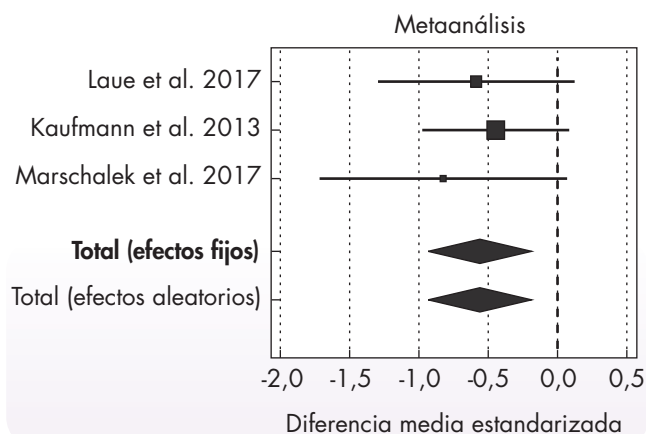
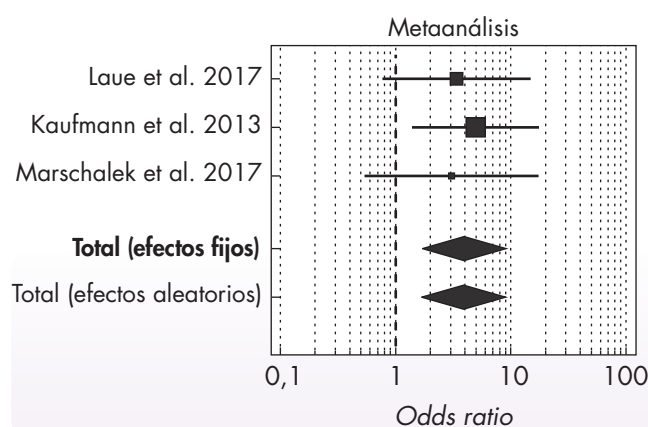


FIGURA 2. Forest plots del metaanálisis de los *odds ratios* de todos los estudios incluidos.



CONCLUSIONES

Este metaanálisis indica que **la ingesta oral de un probiótico que contiene *L. crispatus* LBV88, *L. gasseri* LBV150, *L. jensenii* LBV116 y *L. rhamnosis* LBV96 puede mejorar el patrón microbiano (medido como puntuación de Nugent) en diferentes formas de disbiosis vaginal.**

Consulte la Bibliografía a través del QR, al final de la publicación.

Puntos clave

- La administración por vía oral del complemento alimenticio a base de cuatro cepas de lactobacilos (*L. crispatus* LBV88, *L. gasseri* LBV150, *L. jensenii* LBV116 y *L. rhamnosis* LBV96) y fructooligosacárido como coadyuvante del tratamiento de las infecciones vaginales es una estrategia eficaz para mejorar la resolución del proceso infeccioso y prevenir la aparición de recidivas mediante la recuperación del equilibrio de la microbiota vaginal normal.
- El mantenimiento de una microbiota vaginal normal se consigue mediante la administración oral de probióticos y prebióticos, ya que el intestino es un reservorio para la colonización vaginal por *Lactobacillus spp.*
- Estas evidencias han llevado a los especialistas a recomendar en su práctica clínica habitual el uso de esta combinación de lactobacilos como complemento alimenticio en caso de infección vaginal, cuestionando, además, el valor que puedan tener terapias vaginales que contienen otras especies.
- Prácticamente el 100 % de las mujeres afirma que la vía oral es la forma preferente para su administración, con independencia de los motivos por los cuales se haya recomendado su uso. El grado de satisfacción por parte de las usuarias, así como la valoración de la eficacia, tolerabilidad y confianza por parte de los ginecólogos es muy alto.
- Debido a que la infección vaginal puede ser responsable del parto prematuro y ante la evidencia de que la creciente diversidad de especies de lactobacilos tiene una influencia beneficiosa en la duración del embarazo, mantener el equilibrio natural y saludable de la microbiota *Lactobacillus* en la vagina es particularmente importante durante el embarazo.
- Estos probióticos pueden aplicarse durante la quimioterapia en pacientes con cáncer para aumentar la cantidad de lactobacilos en la vagina, así como para disminuir la atrofia vaginal sintomática. El tratamiento con probióticos podría, potencialmente, prevenir el desarrollo del síndrome genitourinario en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama y disbiosis.

CONSULTAR
BIBLIOGRAFÍA



DONNA^{plus} FLORA ÍNTIMA

PARA EL CUIDADO MÁS ÍNTIMO

Complemento alimenticio simbiótico oral que ayuda a recuperar y mantener el equilibrio de la microbiota vaginal



Flora íntima actúa como:

Antes de una infección vaginal

Profilaxis de las vaginosis bacterianas y vulvovaginitis candidiásicas de repetición.



Durante una infección vaginal

Coadyuvante a los tratamientos de vaginosis bacterianas y de vaginosis candidiásicas.



Tras una infección vaginal

Recuperación y mantenimiento del equilibrio de la microbiota vaginal.

Apto para:



FERTILIDAD



EMBARAZO



LACTANCIA



VEGANAS



SIN LACTOSA

* Fuente: IQVIA Sell Out unidades TAM 6/2022

** 1º Premio "Nutra Ingredients Awards" al producto probiótico del año, en las ediciones de Europa y USA. Finalista en "Nutra Ingredients Awards" Asia, 2019

Material dirigido al profesional de la salud

ordesawebprofesionales@ordesalab.com

WWW.DONNAPLUS.COM

