



La microbiota en la mujer; aplicaciones clínicas de los probióticos

Guillermo Álvarez-Calatayud¹, Evaristo Suárez², Juan Miguel Rodríguez³ y Jimena Pérez-Moreno¹

¹Sección de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid. ²Área de Microbiología. Facultad de Medicina. Universidad de Oviedo. ³Departamento de Nutrición, Bromatología y Tecnología de los Alimentos. Facultad de Veterinaria. Universidad Complutense de Madrid, España.

Resumen

La microbiota vaginal tiene como función principal la de proteger la mucosa frente a la colonización y proliferación de microorganismos patógenos. Dicha microbiota cambia con la actividad hormonal, siendo máxima su concentración y efectos durante el periodo fértil, durante el cual existe una predominancia de los lactobacilos. Su disminución (disbiosis) conduce a la aparición de vaginosis bacteriana y vaginitis candidiásica, dos patologías muy frecuentes. Por ello, la instilación de lactobacilos en la cavidad vaginal tiene efectos beneficiosos sobre la sintomatología y pronóstico de estas infecciones.

La leche humana es uno de los factores clave en el desarrollo de la microbiota intestinal del lactante. La posible existencia de una circulación enteromamaria, que se intensifica al final del embarazo y durante la lactancia, abre la interesante posibilidad de modular la microbiota mamaria mediante la ingestión de probióticos, lo que puede tener un impacto favorable no solo para la salud de la madre, con la reducción de la incidencia de mastitis, sino también para la de su hijo.

El empleo de probióticos representa una alternativa prometedora en diversas patologías ginecológicas, aunque son necesarios ensayos clínicos aleatorizados, bien diseñados, con metodologías estandarizadas y con un número suficiente de pacientes, que nos permitan confirmar las ventajas asociadas a su uso y perfeccionar los protocolos de utilización.

(*Nutr Hosp* 2015;32[Supl. 1]:56-61)

DOI:10.3305/nh.2015.32.sup1.9481

Palabras clave: *Microbiota. Mujer. Probióticos. Prebióticos.*

MICROBIOTA IN WOMEN; CLINICAL APPLICATIONS OF PROBIOTICS

Abstract

The main function of vaginal microbiota is to protect the mucosa against the colonization and growth of pathogenic microorganisms. This microbiota is modified by hormonal activity. Its maximum concentration and effectiveness occurs during the fertile period, where there is a predominance of lactobacilli. When it is reduced (microbiota dysbiosis) leads to bacterial vaginosis and candida vaginitis which are common diseases in women. Consequently, instillation of lactobacilli in the vagina has beneficial effects on the symptomatology and prognosis of these illnesses.

Breast milk is one of the key factors in the development of gut microbiota of the infant. There is an enteric-breast circulation, which is higher at the end of pregnancy and during breastfeeding. This circulation could explain the modulation of the breast microbiota by using probiotics. It could have a positive impact not only for the health of the mother, who would reduce the incidence of mastitis, but also for their infant.

The use of probiotics is a hopeful alternative in various gynecological pathologies. However, it's necessary first some well-designed, randomized trials with standardized methods and with a significant number of patients in order to confirm its benefits and allow us its use in protocols.

(*Nutr Hosp* 2015;32[Supl. 1]:56-61)

DOI:10.3305/nh.2015.32.sup1.9481

Key words: *Microbiota. Women. Probiotics. Prebiotics.*

La microbiota vaginal

Etapas en la mujer

La superficie vaginal presenta un epitelio plano multiestratificado cuyo espesor varía en función de la secreción estrogénica de la mujer, siendo más grueso durante la edad fértil. A pesar de no poseer glándulas, la mucosa vaginal está recubierta por una secreción que es producto de la exudación del propio epitelio y de la procedente del cuello del útero, que le da consistencia mucosa. Este líquido es muy rico en nutrientes como la glucosa y diversos aminoácidos que facilitan la colonización de la cavidad por las bacterias que constituyen la microbiota autóctona. Para evitar el establecimiento de microorganismos indeseables, presenta también concentraciones elevadas de fagocitos, linfocitos y

Correspondencia: Guillermo Álvarez-Calatayud.
C/ Hermano Gárate, 7. 28020-Madrid.
Sección de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica.
Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.
E-mail: galvarezcalatayud@gmail.com

Recibido: 15-05-2015.

Aceptado: 1-06-2015.

factores solubles como defensinas, lactoferrina, proteínas del sistema complemento e inmunoglobulinas de tipo A. La abundancia del exudado también depende de la secreción estrógenica y, por lo tanto, es mayor durante la edad fértil, siendo asimismo estimulada su secreción por la presencia de organismos indeseables que son así arrastrados hacia el exterior¹.

Como ya dijimos, el aparato genital femenino pasa por diversas etapas, controladas por la actividad endocrina, que va a condicionar la estructura y las condiciones imperantes en la cavidad vaginal. Así, los fetos reciben los estímulos de las hormonas maternas a través de la placenta, por lo que su vagina se colonizará con lactobacilos al **nacimiento**, posiblemente adquiridos durante su paso por el canal del parto. En las **niñas premenárquicas** el sistema endocrino está en reposo, lo que supone que la vagina presentará una mucosa fina y poco húmeda en la que escasean los nutrientes. La microbiota residente será producto de la contaminación desde la piel y el intestino.

La puesta en marcha de la producción de estrógenos que marca el inicio de la **pubertad**, provoca el incremento del espesor del epitelio vaginal y la secreción del exudado rico en nutrientes, lo que facilita la colonización por lactobacilos. El metabolismo fermentativo de estas bacterias genera ácidos orgánicos y agua oxigenada, que eliminarán a los contaminantes intestinales y controlarán la proliferación excesiva de *Gardnerella vaginalis*, *Candida albicans* y otros patógenos potenciales. El control es tan eficaz que en muchas mujeres sanas sólo se aíslan lactobacilos de su vagina.

El **embarazo** induce una cierta inmunosupresión para evitar el rechazo del embrión/feto, que expresará antígenos paternos y, por tanto, extraños para el sistema inmune materno. Este efecto se verá compensado por la disminución del pH vaginal, debido al aumento de la secreción de nutrientes y al incremento subsiguiente de la concentración de lactobacilos, sobre todo durante el tercer trimestre. La razón de estos cambios sería la protección de la mucosa vaginal frente al desarrollo de patógenos vaginales o perinatales².

En las **mujeres postmenopáusicas**, la interrupción del ciclo estrogénico se acompaña de una gran disminución del volumen de exudado vaginal y de los nutrientes disponibles. Como consecuencia, la densidad microbiana disminuye hasta el 1% de los valores del periodo fértil y las bacterias intestinales y de la piel vuelven a ser la microbiota predominante. Sin embargo, casi el 50% de las mujeres conserva una población apreciable de lactobacilos y ese porcentaje puede incrementarse con terapia hormonal³. En la figura 1 se describe la microbiota vaginal en función de los cambios fisiológicos ocurridos en las diferentes etapas de la vida de la mujer.

Especies predominantes en vagina

Los lactobacilos son bacterias que se denominan así porque tienen forma bacilar y un catabolismo estrictamente fermentativo en el que el producto final de la degradación de los azúcares es el ácido láctico. Se han

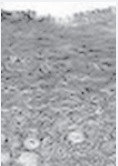

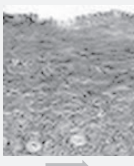
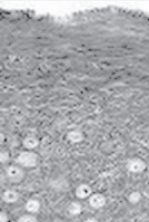
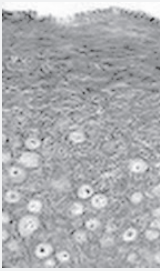

	NEONATA	1 MES	PUBERTAD	MADUREZ SEXUAL	EMBARAZO	MENOPAUSIA
ESTRÓGENOS	++	-	+	++	+++	-
EPITELIO						
GLUCÓGENO	+	-	- +	+	++	-
pH	4-5	7	7-5	4-5	3,5-4,5	6-7
MICROBIOTA	Estéril <i>Lactobacillus</i>	Escaso	Mixto	<i>Lactobacillus</i>	<i>Lactobacillus</i>	Mixto

Fig. 1.—Fluctuaciones de la microbiota vaginal en función de los cambios fisiológicos que aparecen en las diferentes etapas de la vida de la mujer.

descrito más de 100 especies dentro del género *Lactobacillus*, siendo sus hábitats principalmente dos, el material vegetal y las cavidades internas de los animales, incluidos los humanos. Existe una clara especialización de las distintas especies por hábitats concretos como, por ejemplo, la vagina.

Los lactobacilos son microorganismos inoocuos que forman parte de nuestra microbiota autóctona y, tan solo en casos excepcionales, han sido asociados a procesos patológicos y siempre en pacientes con enfermedades previas extremadamente graves. Por todo ello, se les considera como bacterias GRAS (Generally Regarded As Safe) según la nomenclatura de la FDA (Food and Drug Administration) norteamericana y QPS (Qualified Presumption of Safety) por la EFSA (European Food Safety Authority).

Con el advenimiento de la clasificación por métodos moleculares (fundamentalmente el análisis de la secuencia del gen del ARNr 16S) se ha observado que los lactobacilos predominantes en vagina son *Lactobacillus crispatus*, *L. iners*, *L. jensenii* y *L. gasseri*. También son frecuentes *L. salivarius* y *L. vaginalis*. Por último aparecen con alguna frecuencia lactobacilos ambientales y colonizadores del tubo digestivo como *L. rhamnosus*, *L. casei* y *L. plantarum*⁴.

Existe un mutualismo *Lactobacillus* – mucosa vaginal que se expresa por tres mecanismos principales:

- 1) La interferencia con el establecimiento de organismos patógenos. La microbiota de ocupación lleva conviviendo y evolucionando con nosotros desde siempre, por lo que sus componentes presentan un altísimo grado de adaptación a las condiciones de las cavidades orgánicas, mostrando así una ventaja capital en la competencia con otros microorganismos cuya colonización sólo ocurre cuando se ha diezariado la microbiota autóctona (por ejemplo, tras un tratamiento con antibióticos).
- 2) La producción de compuestos antimicrobianos sintetizados por los lactobacilos vaginales que son fundamentalmente tres: los ácidos orgánicos, el agua oxigenada y las bacteriocinas. La producción de ácido es el principal mecanismo de protección de la mucosa vaginal, hace que el pH de la misma sea de 4-4,5 y da lugar a unas condiciones que resultan ser tóxicas para la mayoría de los patógenos. El agua oxigenada oxida la maquinaria celular de los microorganismos anaerobios y la inactiva. Las bacteriocinas forman poros en las membranas e inhiben la formación de la pared bacteriana.
- 3) La coagregación con los patógenos potenciales, cualidad evidente en algunos lactobacilos vaginales respecto a diversos patógenos que comparten su hábitat, como *Candida albicans*, bloqueando las adhesinas del patógeno.

Los efectos beneficiosos que acabamos de describir condujeron al planteamiento de utilizar microorganismos

obtenidos a partir de las mucosas para prevenir e incluso tratar, efectos patológicos asociados a su desaparición en las cavidades orgánicas, principalmente el intestino y la vagina. A estos organismos se les denomina probióticos.

Microbiota de la leche humana

Bacteriología de la leche humana

Todavía son escasos los estudios sobre la microbiología de la leche humana obtenida de mujeres sanas, lo cual no es de extrañar ya que, hasta hace muy pocos años, se consideraba que este fluido era estéril en condiciones fisiológicas. Los datos disponibles hasta la fecha ha confirmado que la leche materna es una buena fuente de ciertas bacterias Gram-positivas cultivables (estafilococos, estreptococos, bifidobacterias y bacterias lácticas) para el intestino del lactante pero, además, se ha observado la presencia de ADN de diversas bacterias Gram-positivas difícilmente cultivables (*Roseburia*, *Faecalibacterium*...) y de algunas bacterias Gram-negativas⁵.

La leche humana es uno de los factores clave en la iniciación y el desarrollo de la microbiota intestinal del neonato ya que garantiza un aporte continuo de bacterias durante todo el periodo de lactancia. De hecho, se estima que un lactante que ingiera aproximadamente 800 ml de leche al día recibe entre cien mil y diez millones de bacterias⁶. Por lo tanto, no es de extrañar que la microbiota intestinal del lactante refleje la existente en la leche materna. Por otra parte, la propia leche humana contiene componentes que promueven la colonización por microorganismos determinados, como la lactosa, que ayuda al establecimiento de lactobacilos en el intestino y una serie de oligosacáridos, que son utilizados por las bifidobacterias y otros microorganismos y que, al no estar presentes en la leche de fórmula, limitan la colonización por dichas bacterias en los niños sometidos a lactancia artificial.

La presencia de un espectro bacteriano relativamente reducido también podría explicar porqué el desarrollo de una microbiota mucho más diversa coincide precisamente con el inicio del destete. La microbiota intestinal infantil está profundamente influenciada por la dieta y, en este sentido, la introducción de alimentos sólidos, junto con la retirada progresiva de la leche, provoca cambios drásticos en su composición. Es probable que este hecho sea el principal responsable de las diferencias observadas entre la microbiota intestinal de los niños que reciben lactancia materna y la de aquellos alimentados con fórmulas infantiles⁷.

Origen de las bacterias aisladas de leche materna

Tradicionalmente se ha considerado que la colonización del intestino del neonato empezaba durante el

parto debido a la contaminación de su cavidad oral con bacterias procedentes de las microbiotas vaginal y/o intestinal de la madre; posteriormente, las bacterias pasarían de la boca del niño al pecho de la madre y, en consecuencia, contaminarían la leche al ser eyectada. Todo esto sugería que la piel de la madre y/o el tránsito por el canal del parto representan, en el mejor de los casos, fuentes minoritarias o insignificantes de bacterias para el intestino del recién nacido.

Los estudios recientes sugieren que al menos una parte importante de las bacterias comensales existentes en leche materna (especialmente lactobacilos y anaerobios estrictos típicamente asociados a la microbiota intestinal) podrían proceder de la microbiota intestinal de la madre y accederían al epitelio de

la glándula mamaria a través de una ruta interna. Las bacterias pueden propagarse a mucosas distantes de la del aparato digestivo ya que es bien conocida la circulación de células del sistema inmunitario entre los distintos compartimentos del tejido linfóide asociado a mucosas. Una vez estimuladas por la presencia de las bacterias, estas células podrían migrar desde la mucosa intestinal y colonizar mucosas distantes, como la de los tractos respiratorio y genitourinario, o la de la mismísima glándula mamaria lactante. En este último caso, se establece la ruta enteromamaria, una conexión bien documentada que se establece específicamente durante los últimos meses de gestación y la lactancia⁸. (Fig. 2).

La existencia de la **circulación enteromamaria**, que se intensifica al final del embarazo y durante la

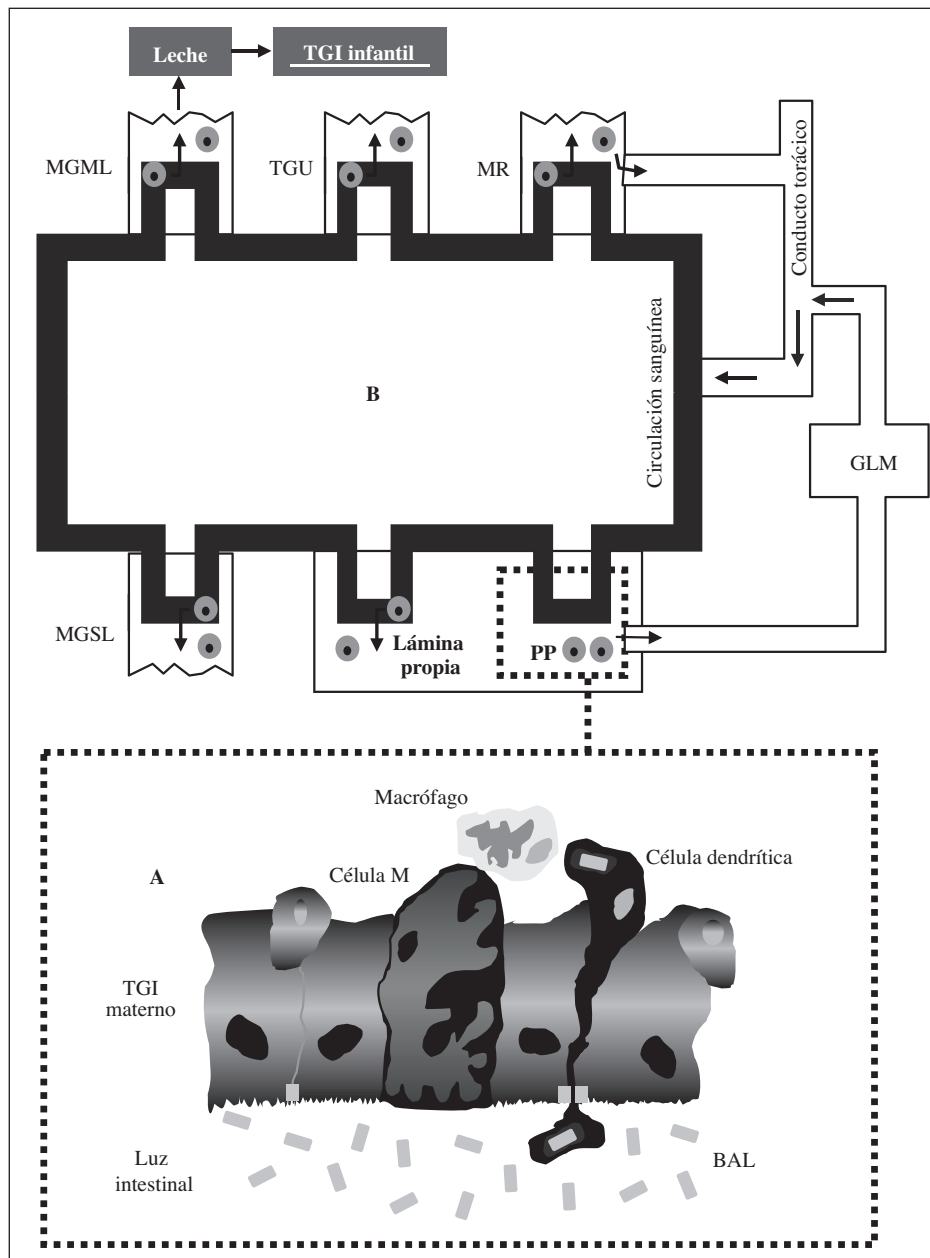


Fig. 2.—Modelo hipotético para explicar cómo las bacterias lácticas (BAL) presentes en el tracto gastrointestinal (TGI) de la madre podrían ser transferidas al TGI infantil. (A) Las células dendríticas podrían penetrar a través del epitelio intestinal para tomar las BAL directamente del lumen intestinal. (B) Una vez dentro de las células presentadoras de antígenos, las BAL podrían migrar desde la mucosa intestinal y colonizar la de la glándula mamaria. Abreviaturas: TGU, tracto genitourinario; MGML, mucosa de la glándula mamaria lactante; GLM, ganglio linfático mesentérico; PP, placas de Peyer y tejido linfóide asociado; MR, mucosa del tracto respiratorio; MGSL, mucosa de las glándulas salivares y lacrimales.

lactancia, y la comprobación de que cepas de lactobacilos administrados oralmente llegan a la glándula mamaria, abre la interesante posibilidad de modular la microbiota mamaria mediante la ingestión de probióticos. Esto puede tener un impacto favorable no sólo para la salud de la madre, sino también para la de su hijo lactante. Es de esperar que esta estrategia, junto con un uso controlado y racional de los antibióticos, permita reducir en un futuro la incidencia de mastitis en las mujeres lactantes⁹.

Aplicaciones clínicas de probióticos y prebióticos en patología ginecológica

Las microbiotas vaginal y mamaria están formadas por microorganismos que cohabitan en un adecuado equilibrio. Su disbiosis, bien por la reducción de la población bacteriana autóctona o por el sobrecrecimiento de otras especies, se traduce en la aparición de patologías. Desde hace años, la restitución de la microbiota normal con el uso de probióticos se presenta como una terapia potencial de muchas enfermedades de la mujer, bien como tratamiento coadyuvante o bien como de primera elección. Ello ha dado lugar a la inclusión de su empleo en los protocolos de consenso de las sociedades científicas^{10,11}. En la tabla I se describen los posibles efectos beneficiosos del empleo de probióticos en Ginecología y Obstetricia. A continuación, se hará hincapié en las situaciones donde existe mayor evidencia científica de su utilidad.

Prevención/terapia de la infección vaginal

Los probióticos son efectivos como coadyuvantes en el tratamiento de las infecciones vaginales más

Tabla I
Posibles efectos beneficiosos del empleo de probióticos en patología ginecológica y obstétrica

Tratamiento	Prevención	Patología ginecológica/obstétrica
✓	✓	Recurrencias vaginosis bacteriana
✓	✓	Vulvovaginitis candidiásica
✓		Atrofia vaginal postmenopáusica
	✓	Recurrencias de las infecciones del tracto urinario
✓		Mastitis subagudas y subclínicas
	✓	Preclampsia
✓		Síndrome del shock tóxico
	✓	Parto pretérmino

frecuentes. De hecho, se podrían utilizar tras la terapia antibiótica, con el objetivo de que se produzca una recolonización de la mucosa y un descenso del pH vaginal antes de que el patógeno se pueda recuperar. Por eso, se consideran útiles en la prevención de las recurrencias de las infecciones vaginales y urinarias, incluyendo la vulvovaginitis candidiásica recurrente¹².

La administración de los probióticos puede ser tanto por vía oral como vaginal. Según la revisión de la Cochrane, tanto el uso de metronidazol con probióticos como éstos asociados con estriol parecen eficaces en el tratamiento de las vaginosis bacterianas¹³. En la vulvovaginitis candidiásica, la administración de probióticos como adyuvante al tratamiento antifúngico ha demostrado aumento en la eficacia y reducción de las recidivas¹⁴.

La evidencia científica del efecto saludable de los probióticos después de la menopausia es limitada, pero, aún así, hay datos que permiten recomendarlos como adyuvantes en las pacientes con clínica vaginal. Existen datos que indican que el tratamiento de la paciente con estrógenos mejora los resultados, ya que se induce la rehidratación de la mucosa vaginal, facilitando así la recolonización por los lactobacilos, la disminución del pH vaginal y el efecto antimicrobiano consiguiente.

Mastitis subagudas y subclínicas

Se ha demostrado que ciertos lactobacilos aislados de la leche humana representan una alternativa más eficaz que los antibióticos, no presentando los efectos secundarios de éstos (candidiasis, trastornos digestivos, etc.). Existen ensayos clínicos con una cepa de *Lactobacillus fermentum* (CECT5716) y dos cepas de *Lactobacillus salivarius* aislados de la leche humana (CECT5713 y PS2). Las dos últimas son las que muestran una mayor eficacia, resolviendo más de un 90% de los casos¹⁵. La dosis recomendable de *L. salivarius* con fines terapéuticos serían de 10⁹ ucf, 3 veces al día durante 2-3 semanas y una sola dosis diaria de manera profiláctica. Otras cepas comercializadas actualmente en España (*L. reuteri*, *L. acidophilus*, etc.) muestran una eficacia inferior.

Referencias

- Martín R, Soberón N, Vázquez F, Suárez JE. La microbiota vaginal: composición, papel protector, patología asociada y perspectivas terapéuticas. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* 2008; 6: 160-167.
- Zhou X, Brotman RM, Gajer P, Abdo Z, Schütte U, Ma S, y col. Recent advances in understanding the microbiology of the female reproductive tract and the causes of premature birth. *Infect. Dis. Obstet. Gynecol.* 2010; 737-425.
- 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.

4. Reid G. Probiotic and prebiotic applications for vaginal health. *J. AOAC Int* 2012; 95: 31-34.
5. Martín R, Heilig HG, Zoetendal EG, Jimenez E, Fernandez L, Smidt H, Rodríguez JM. Cultivation-independent assessment of the bacterial diversity of breast milk of healthy women. *Res Microbiol* 2007; 158: 31-37.
6. Martín R, Langa S, Reviriego C, Jiménez E, Marín ML, Xaus J, Fernández L, Rodríguez JM. Human milk is a source of lactic acid bacteria for the infant gut. *J Ped* 2003; 143: 754-758.
7. Harmsen HJM, Wildeboer-Veloo ACM, Raangs GC, Wagendorp AA, Klijn N, Bindels JG, Welling GW. Analysis of intestinal flora development in breast-fed and formula-fed infants using molecular identification and detection methods. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 30: 61-67.
8. Fernández L, Langa S, Martín V, Maldonado A, Jiménez E, Martín R, Rodríguez JM. The human milk microbiota: origin and potential roles in health and disease. *Pharmacol Res* 2013; 69(1): 1-10.
9. Rodríguez JM. The Origin of Human Milk Bacteria: Is There a Bacterial Entero-Mammary Pathway during Late Pregnancy and Lactation? *Adv Nutr* 2014; 5: 779-784.
10. Cancelo MJ, y col. Protocolo de diagnóstico y tratamiento de las infecciones vulvovaginales. SEGO 2012.
11. Beltrán D, Guerra JA. Consenso de la AEEM en probióticos vaginales. EDIMSA. Madrid, 2012.
12. Parma M, Stella Vanni V, Bertini M, Candiani M. Probiotics in the prevention of recurrences of bacterial vaginosis. *Altern Ther Health Med*. 2014 Jan; 20 Suppl 1: 52-57.
13. Senok AC, Verstraelen H, Temmerman M. Probiotics for the treatment of bacterial vaginosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009.
14. Liu M-B, Xu S-R, He Y, Deng G-H, Sheng H-F, y col. Diverse vaginal microbiomes in reproductive-age women with vulvovaginal candidiasis. *PLoS One*. 2013; 8(11): e79812.
15. Fernández L, Arroyo R, Espinosa I, Marín R, Rodríguez JM. Probiotics for human lactational mastitis. *Benef Microbes* 2014; 5: 169-183.