



MICROBIOTAS Y  
**ENFERMEDADES  
INFECCIOSAS UROGENITALES**

**Las infecciones urogenitales bajas, extremadamente frecuentes en la mujer, parecen estar relacionadas en gran medida con una disbiosis urinaria o vaginal.** Contrariamente a una creencia todavía muy extendida, la orina nunca es estéril, sino que alberga una microbiota específica, y una pérdida de diversidad podría representar un factor de riesgo de infección urinaria. En cambio, la microbiota vaginal está equilibrada cuando muestra poca diversidad y está dominada por un reducido grupo de lactobacilos, y la pérdida de esta flora dominante podría asociarse con infecciones genitales bajas. De ahí los esfuerzos de la ciencia para modular las microbiotas vaginal y urinaria mediante la administración de probióticos (bacterias y levaduras) e incluso un trasplante de microbiota vaginal.

# ÍNDICE



## 1 INFECCIONES UROGENITALES BAJAS

Infecciones urinarias  
P. 4

Infecciones vaginales  
P. 5



## 2 FISIOPATOLOGÍA DE LAS INFECCIONES UROGENITALES BAJAS RELACIONADAS CON UNA DISBIOSIS

Infecciones urinarias  
relacionadas con una disbiosis  
P. 7

Infecciones genitales bajas  
relacionadas con una disbiosis  
P. 9

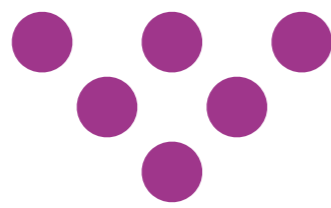


## 3 MODULAR LA MICROBIOTA PARA PREVENIR Y CURAR

Ámbito urinario:  
una eficacia que requiere  
confirmación mediante  
ensayos clínicos  
P. 11

Ámbito vaginal:  
eficacia confirmada  
P. 12

**PALABRA DE EXPERTO**  
Dr Jean-Marc Bohbot P. 14



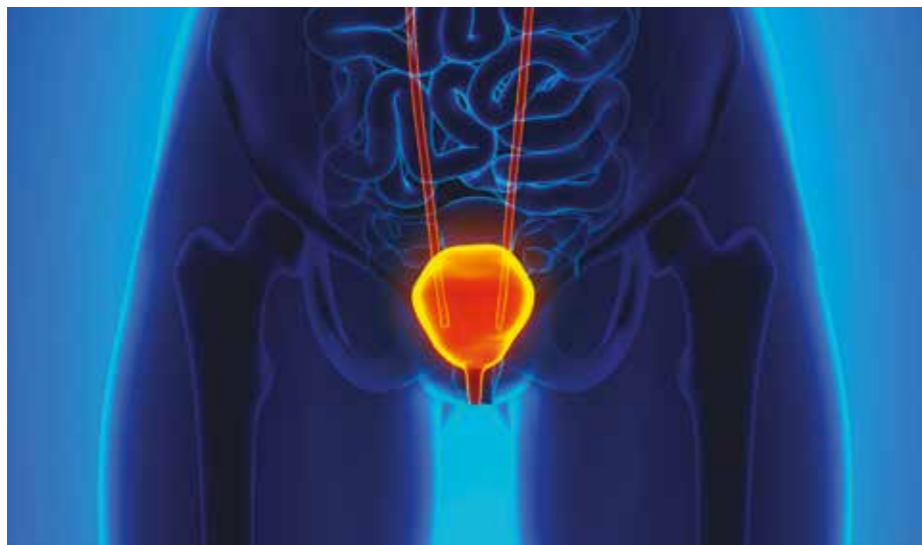
1

# INFECCIONES UROGENITALES BAJAS

Las infecciones urogenitales bajas son extremadamente frecuentes en las mujeres: **7 de cada 10** sufrirán al menos una vez una infección urinaria o una candidiasis vulvovaginal; serán todavía más numerosas las que presenten una vaginosis bacteriana.

## Infecciones urinarias

Las infecciones urinarias bajas no complicadas son mucho más frecuentes entre las mujeres que entre los hombres. Raramente se deben a una anomalía estructural y se explican generalmente por la colonización de un patógeno procedente del aparato digestivo, a menudo *Escherichia coli*, que viaja por las vías urinarias.



### 7 MUJERES DE CADA 10

Con 150 millones de nuevos casos anuales, las infecciones urinarias (IU) representan un problema de salud pública mundial. Se observa una desigualdad hombre-mujer ya que esta última se ve dos veces más afectada a igual edad: se diagnostica una IU en una mujer de cada tres antes de los 24 años, en una de cada dos antes de los 35 años y hasta en 7 de cada 10 una vez en la vida (de las cuales el 30% son infecciones recurrentes<sup>1</sup>). La frecuencia de IU aumenta con la edad de la paciente y alrededor de dos periodos clave: el inicio de la actividad sexual y la menopausia<sup>2</sup>. Diferenciar las IU complicadas de los casos simples reviste una gran importancia clínica ya que de ello dependerán el tipo de tratamiento y su duración. Hay que tener en cuenta que, en general, las IU no complicadas afectan a pacientes que no presentan ninguna anomalía anatómica o funcional del sistema urinario, mientras que las IU complicadas pueden verse favorecidas por distintos factores como obstrucio-

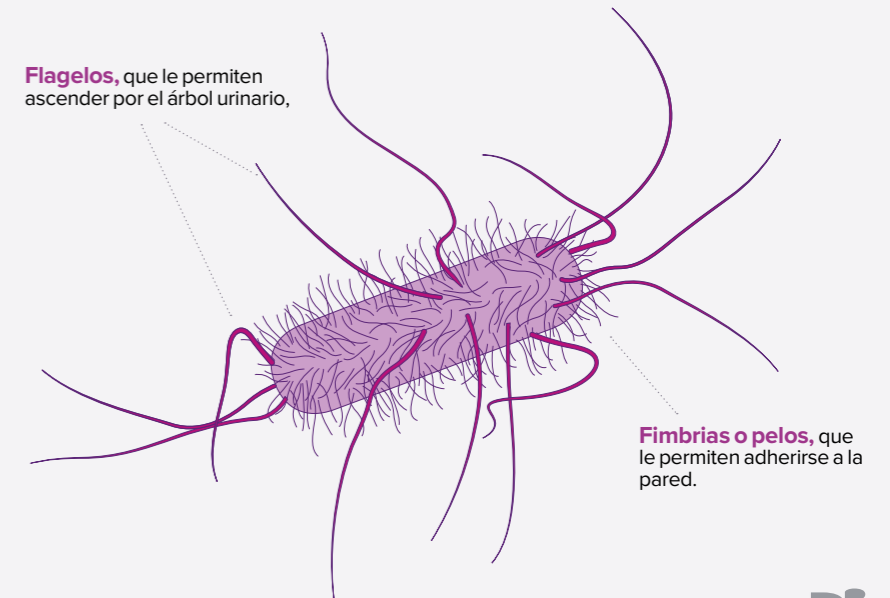
nes del tracto urinario, embarazo, inmunosupresión, fiebre, colocación de un catéter, insuficiencia renal o diabetes. La presencia de síntomas prolongados (>1 semana), la falta de respuesta al tratamiento y la persistencia de bacterias a pesar del tratamiento también son características de las IU complicadas<sup>1</sup>.

### COLONIZACIÓN DE PATÓGENOS DIGESTIVOS

Es muy infrecuente que la infección urinaria sea secundaria a una anomalía estructural subyacente; en general, se produce debido a una colonización de la vagina y la zona periuretral por uropatógenos procedentes del tracto digestivo, que viajan por las vías urinarias. La virulencia de los patógenos, en especial de *E. coli*, se debe principalmente a su capacidad de adherencia y de colonización del árbol urinario hasta formar biopelículas en la barrera urotelial, que los mantiene protegidos del sistema inmunitario del huésped<sup>1</sup>.

### E. COLI POSEE DIFERENTES APÉNDICES

Flagelos, que le permiten ascender por el árbol urinario,



BIOCODEX  
Microbiota Institute

## Infecciones vaginales

La vaginosis bacteriana y la candidiasis vulvovaginal son dos enfermedades infecciosas ginecológicas muy frecuentes. La primera es una infección bacteriana mientras que la segunda se debe a la proliferación de un hongo.

### VAGINOSIS BACTERIANA

Se considera que la vaginosis bacteriana (VB) es el síndrome microbiológico más frecuente en las mujeres en edad de procrear. Los criterios de Amsel, aunque controvertidos, constituyen el método de referencia para diagnosticar la vaginosis bacteriana. Se exige el cumplimiento de al menos 3 de los siguientes criterios clínicos: (1) flujo vaginal poco espeso y homogéneo; (2) pH vaginal >4,5;

(3) olor a amina (pescado) en la prueba con hidróxido de potasio aplicada a un frotis vaginal; (4) presencia de "clue cells" (células epiteliales vaginales a las que se adhieren abundantes bacterias) en el examen microscópico de las secreciones vaginales<sup>3</sup>. En numerosos países también se utiliza el índice de Nugent, basado en el examen microscópico de una tinción de Gram de las secreciones vaginales, para clasificar la flora bacte-

riana en 3 grupos: sana si el índice se sitúa entre 0 y 3, intermedia si se sitúa entre 4 y 6, y, por último, vaginosis bacteriana si el índice es superior a 6. Según algunos autores, el término de VB en realidad podría abarcar un conjunto de signos y síntomas clínicos comunes provocados por un amplio abanico de bacterias proinflamatorias, asociadas a una respuesta inmunitaria dependiente del huésped, a tal punto que algunos especialistas prefieren utilizar el término "vaginosis polimicrobiana"<sup>3</sup>.

### CANDIDIASIS VULVOVAGINAL

La candidiasis vulvovaginal (CVV), así llamada por su relación con la proliferación de hongos (más específicamente levaduras) del género *Candida*, se con-

<sup>1</sup> Abou Heidar NF, et al. Management of urinary tract infection in women: A practical approach for everyday practice. *Urol Ann.* 2019 Oct-Dec;11(4):339-346.

<sup>1</sup> Abou Heidar NF, et al. Management of urinary tract infection in women: A practical approach for everyday practice. *Urol Ann.* 2019 Oct-Dec;11(4):339-346.

<sup>2</sup> Infections urinaires de l'adulte / Connaître les particularités de l'infection urinaire au cours de la grossesse (UE6 n°157 / UE2 N°27). In : *ECN.PILLY 2020 – 6e édition. Maladies infectieuses et tropicales – Préparation ECN – Tus les items d'infectiologie.* Editions Alinéa Plus. 320 pages.

<sup>3</sup> Onderdonk AB et al. The Human Microbiome during Bacterial Vaginosis. *Clin Microbiol Rev.* 2016 Apr;29(2):223-38.

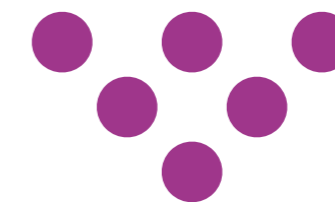
sidera la segunda enfermedad infecciosa vaginal más frecuente después de la VB ya que podría afectar al 70 a 75% de las mujeres al menos una vez en su vida, al 50% dos veces y al 5 a 10% de forma recurrente. Los síntomas y signos de la CVV son inespecíficos, sobre todo teniendo en cuenta que la colonización por el hongo no es un buen indicador ya que algunas mujeres son asintomáticas a pesar de estar colonizadas<sup>4</sup>. Las manifestaciones clínicas más frecuentes son: prurito vulvar, ardor acompañado de dolor e irritación vaginal que pueden llegar a dispareunia y disuria y, a veces, eritema vulvar y vaginal, edema y lesiones<sup>4</sup>.

Los factores de riesgo incluyen el embarazo (y otras situaciones asociadas con un aumento de las concentraciones de estrógenos), la diabetes, la in-



munosupresión y el tratamiento con antibióticos sistémicos. La incidencia aumenta con el inicio de la actividad sexual, aunque no existe una asociación clara con diferentes tipos de anticonceptivos<sup>5</sup>. Por último, numerosas levaduras del género *Candida* alternan

entre una fase unicelular y una fase filamentosas mucho más virulenta: las formas filamentosas ofrecen una mayor resistencia mecánica, lo cual favorece la colonización y la invasión de los tejidos del huésped y confiere una mayor resistencia a la fagocitosis<sup>4</sup>.



2

## FISIOPATOLOGÍA DE LAS INFECCIONES UROGENITALES BAJAS RELACIONADAS CON UNA DISBIOSIS

La microbiota parece desempeñar un papel importante en las infecciones urogenitales bajas, tanto si se trata de la microbiota urinaria (la orina no es estéril) en caso de infecciones urinarias, como de la microbiota vaginal en la vaginosis bacteriana y la candidiasis vulvovaginal, aunque con una diferencia importante: la diversidad es favorable para una y desfavorable para la otra.

### CRITERIOS CLÍNICOS PARA LAS ENFERMEDADES INFECCIOSAS VAGINALES

#### Vaginosis bacteriana (VB) (*Gardnerella vaginalis*)

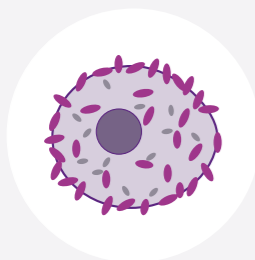


- Flujo vaginal fino, homogéneo, maloliente
- No hay inflamación

#### Candidiasis vulvovaginal (CVV) (*Candida albicans*)



- Leucorrea blanquecina, pastosa, adherido a las paredes vaginales
- Prurito vulvar y dolor ardiente
- Eritema vulvar +/- edema con lesiones por rascado
- Ulceraciones, fisuras
- Dispareunia y disuria



"clue cells"

- El pH vaginal > 4,5
- Positivo en la prueba de olor a amina (whiff test)
- Células clue "Clue cells"



*C. albicans*

- pH acidez (3,8 - 4,2)
- Esporas y filamentos miceliales

### Infecciones urinarias relacionadas con una disbiosis

Si bien se pensó durante mucho tiempo que el aparato urinario era estéril, en realidad posee una microbiota compuesta por más de 500 especies bacterianas. Una pérdida de diversidad parece constituir un factor de riesgo de infección urinaria.

#### LA ORINA NO ES ESTÉRIL

Históricamente, la orina se consideraba un líquido estéril. Sin embargo, los avances técnicos demostraron recientemente que no es así: se identificaron 562 especies bacterianas en la microbiota urinaria humana<sup>6</sup>. Entre ellas, 352 especies (62,6%) se han asociado al menos a un caso de infección humana, de las que 225 (40,0%) se describieron como agente causal de infecciones

urinarias. Las 8 bacterias implicadas con mayor frecuencia en las IU son *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* y *Enterococcus faecalis*<sup>6</sup>. En cambio, las bacterias secretoras de ácido láctico, es decir, *Lactobacillus* y *Streptococcus*, desempeñarían un papel protector fren-



te a los patógenos<sup>7</sup>: el ácido láctico disminuye el pH urinario (pH ≈ 4,5), lo cual genera un microentorno desfavorable para la mayoría de las bacterias patógenas; los lactobacilos producen también metabolitos antibacterianos (peróxido de hidrógeno (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) y bacteriocinas).

<sup>4</sup> Gonçalves B et al. Vulvovaginal candidiasis: Epidemiology, microbiology and risk factors. *Critical Reviews in Microbiology*. 2015 42(6):905-927.

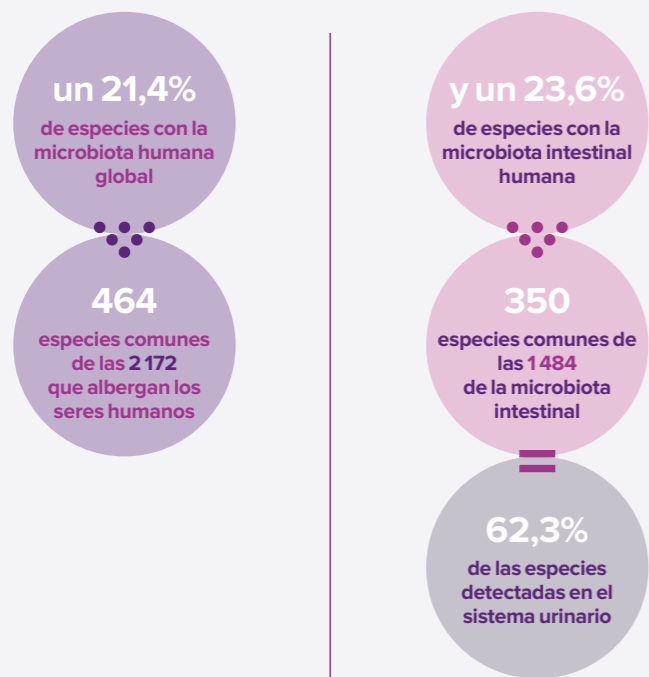
<sup>5</sup> Martín López JE. Candidiasis (vulvovaginal). *BMJ Clin Evid*. 2015 Mar 16;2015. pii: 0815.

<sup>6</sup> Morand A et al. Human Bacterial Repertoire of the Urinary Tract: a Potential Paradigm Shift. *J Clin Microbiol*. 2019 Feb 27;57(3). pii: e00675-18.

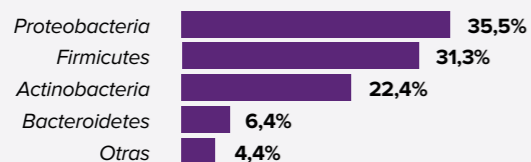
<sup>7</sup> Aragón IM et al. The Urinary Tract Microbiome in Health and Disease. *Eur Urol Focus*. 2018 Jan;4(1):128-138.

**MICROBIOTA GLOBAL, INTESTINAL Y URINARIA**

**EL REPERTORIO BACTERIANO DE LAS VÍAS URINARIAS COMPARTE**



**Los 4 filos más representados en la orina\***



\*Al igual que en la microbiota intestinal y global humana. Sin embargo, la microbiota urinaria se distingue de las otras por contener más estreptococos (5,3%) y, sobre todo, una proporción mucho mayor de bacterias anaerobias estrictas (30,8%)<sup>6</sup>.

**DISBIOSIS: UNA PUERTA ABIERTA A LOS PATÓGENOS**

Los estudios publicados hasta el momento han demostrado de manera inequívoca el papel de la microbiota urinaria en las infecciones urinarias y en la respuesta al tratamiento<sup>7</sup>. Se han propuesto varios mecanismos<sup>6</sup> para explicarlo: las bacterias comensales actúan como barrera contra los uropatógenos (secreción de moléculas inhibitoras o bactericidas); y una pérdida de diversidad de la microbiota urinaria representa un factor de riesgo de infección urinaria. Por ello, aunque la mayoría de los microorganismos colonizan el cuerpo humano sin producir infección, podrían volverse patógenos en determinadas condiciones (inmunodepresión, tratamiento con antibióticos, etc.). Podría desarrollarse una infección urinaria bajo los efectos de bacterias comensales, a causa de una disbiosis. Se han sugerido otros factores: trastornos traumáticos (catéter), bioquímicos (acidez, etc.), hormonales (embarazo), mecánicos (estreñimiento), alimentarios (agente patógeno alimentario que, al salir del aparato digestivo, pasa a las vías urinarias), etc.<sup>6</sup>. A la inversa, algunos hábitos dietéticos (consumo de productos lácteos fermentados que contienen bacterias probióticas o jugo de arándano) podrían participar en la reducción del riesgo de infección urinaria recurrente a través de la modulación de la microbiota<sup>6,7</sup>.

**Infecciones genitales bajas relacionadas con una disbiosis**

**A diferencia de la microbiota urinaria y otras muchas microbiotas, la microbiota vaginal se beneficia de una escasa diversidad y del predominio de unos pocos lactobacilos. Una disbiosis que altere este equilibrio se asociará a infecciones genitales bajas (vaginosis bacteriana, candidiasis vulvovaginal).**

**MICROBIOTA VAGINAL SANA: POCA DIVERSIDAD Y PREDOMINIO DE LACTOBACILOS**

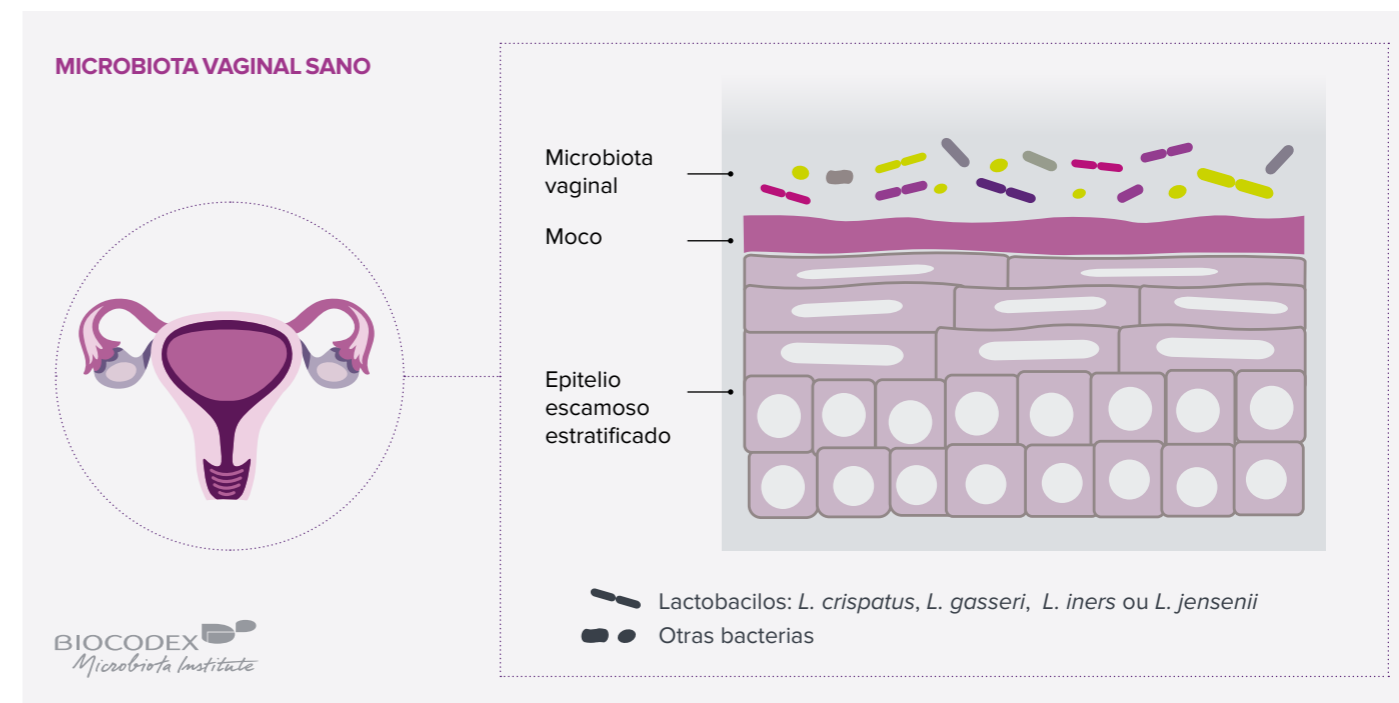
La microbiota vaginal incluye principalmente lactobacilos con efectos protectores. A pesar de la gran variabilidad de una mujer a otra, generalmente se describen 5 tipos de comunidades, según si están dominadas por *Lactobacillus crispatus*, *L. gasseri*, *L. iners* o *L. jensenii*, o, a la inversa, con pocos o ningún lactobacilo y una cantidad importante de bacterias anaerobias estrictas (*Megasphaera*, *Prevotella*, *Gardnerella* y

*Sneathia*), conocidas por ser características de la vaginosis bacteriana<sup>8</sup>. Por lo tanto, mientras que un número elevado de comunidades microbianas indica la buena salud de numerosas microbiotas (digestiva, etc.), la microbiota vaginal está equilibrada cuando su diversidad es baja y está dominada por una o unas pocas especies de lactobacilos de la comunidad bacteriana vaginal. En la mujer en edad de procrear, las hormonas podrían favorecer la proliferación de lactobacilos: las concentraciones de estrógenos inducen el depósito en las paredes vaginales de cantidades

elevadas de glucógeno, principal fuente de energía de los lactobacilos<sup>8</sup>. Así pues, de la adolescencia a la menopausia, las altas concentraciones de estrógenos favorecen la colonización vaginal por lactobacilos, que metabolizan el glucógeno, producen ácido láctico y mantienen la salud intravaginal, disminuyendo el pH.

**VAGINOSIS BACTERIANA: G. VAGINALIS DESPLAZA LOS LACTOBACILOS**

A pesar de más de 60 años de investigación, aún se desconoce la causa de la VB. Sin embargo, parece dibujarse la pista de la disbiosis, según la cual los lactobacilos dominantes serían sustituidos por una flora polimicrobiana compuesta por numerosos géneros bacterianos (*Gardnerella*, *Atopobium*, *Prevotella*, etc.): de hecho, *G. vaginalis* está presente en el 90% de los sujetos sintomáticos y en el 45% de los sujetos normales; a la inversa, *Lactobacillus sp.* está presente en el 70% de los sujetos



<sup>8</sup> Gupta S et al. Crosstalk between Vaginal Microbiome and Female Health: A review. *Microb Pathog.* 2019 Aug 23;136:103696.  
<sup>9</sup> Onderdonk AB et al. The Human Microbiome during Bacterial Vaginosis. *Clin Microbiol Rev.* 2016 Apr;29(2):223-38.

manifiestamente sanos y en el 40% de los sujetos sintomáticos<sup>9</sup>. Por ello, se sospechó que *G. vaginalis* era el principal agente patógeno de la VB. Aun así, la controversia persistió largo tiempo: esta bacteria virulenta también se observaba en mujeres vírgenes y mujeres sexualmente activas con una microbiota vaginal normal; su colonización no siempre desencadena una VB.

Una vía de explicación reciente podría poner fin a los debates: no existe una sino al menos 13 especies del género *Gardnerella*, algunas de las cuales podrían no ser patógenas. Incluso se sugirió un mecanismo de establecimiento de la disbiosis<sup>10</sup>: *G. vaginalis*, transmitido sexualmente, podría insinuarse entre los lactobacilos vaginales sanos, como *L. crispatus*, iniciando la formación de una biopelícula, estructura que protege más al patógeno contra el H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> y el ácido láctico secretados por los lactobacilos; al reducir el potencial redox de la microbiota vaginal, *G. vaginalis* reduciría progresivamente la población de lactobacilos en beneficio de bacterias anaerobias estrictas como *P. bivia* y *A. vaginae*; *G. vaginalis* y *P. bivia* favorecerían su desarrollo mutuo, la primera proporcionando aminoácidos a la segunda, la segunda aportando amoníaco a la primera; por último, los dos patógenos producirían una enzima capaz de destruir el moco del epitelio vaginal, facilitando la adherencia de diferentes bacterias asociadas a la VB, como *A. vaginae*, y potencialmente una infección polimicrobiana.

### CANDIDIASIS VULVOVAGINAL: PROLIFERACIÓN DE CANDIDA

La candidiasis vulvovaginal (CVV) podría guardar relación con un desequilibrio de la microbiota vaginal; acompañada de una proliferación del hongo *Candida* (*C. albicans* en el 80% al 92% de los casos<sup>11</sup> y, en menor medida, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* y *C. krusei*<sup>12</sup>). Entre



*Chlamydia trachomatis*

los factores desencadenantes, la exposición a los antibióticos, ya sean locales o sistémicos, sería una de las principales causas de la CVV<sup>13</sup>. La reducción de ciertas especies bacterianas, lactobacilos o no, que controlan la replicación y la virulencia del hongo permitiría a las levaduras del género *Candida* ya presente en la vagina para multiplicarse e inducir una infección. Se necesitan futuros estudios que incluyan nuevas tecnologías de secuenciación para caracterizar mejor la interacción entre la microbiota vaginal, estas levaduras y la aparición y recurrencia de la CVV.



*Candida albicans*

### UNA MICROBIOTA VAGINAL SANA, ESCUDO CONTRA LAS ETS

La microbiota vaginal también desempeña un papel importante en el mantenimiento de la salud vaginal y la protección del huésped contra la adquisición y la transmisión de enfermedades de transmisión sexual. Por ello, mientras que una microbiota vaginal limitada a un número restringido de comunidades dominadas por lactobacilos (en especial, *Lactobacillus crispatus*) es la que presenta la correlación más estrecha con la salud vaginal, un aumento de la diversidad parece favorecer una menor resiliencia frente al desequilibrio y una mayor sensibilidad a las ETS. Esto sucede en el caso del herpes (la vaginosis bacteriana aumenta el riesgo de herpes y viceversa), el papilomavirus (aumento de la prevalencia, de la probabilidad de contraer el VPH, de eliminación retardada y de mayor severidad de la displasia intraepitelial cervical), el VIH (riesgo mayor de contagio y de transmisión) y otras infecciones (gonorrea, clamidiasis, tricomoniasis)<sup>14</sup>.



3

## MODULAR LA MICROBIOTA PARA PREVENIR Y CURAR

Dado que las infecciones urogenitales bajas parecen estrechamente relacionadas con una disbiosis de la microbiota urinaria o vaginal, se están probando tratamientos que modulan la microbiota para prevenir, e incluso curar, estas infecciones.

### Ámbito urinario: una eficacia que requiere confirmación mediante ensayos clínicos

**A fin de devolver a la microbiota urinaria toda la diversidad necesaria para su equilibrio y disminuir el desarrollo de resistencia bacteriana a los antibióticos, también se considera la administración de probióticos y arándano rojo. Diferentes cepas de lactobacilos mostraron ser útiles, aunque hay que esperar nuevos ensayos clínicos.**



Canneberge *Vaccinium macrocarpon*

Los tratamientos alternativos a los antibióticos, populares entre los pacientes, tienen por objeto limitar las recaídas y el desarrollo de resistencia a los antibióticos. Van en el sentido de las recomendaciones de las autoridades sanitarias, entre ellas la HAS (*Haute Autorité de Santé* francesa), que trabaja para “favorecer la prescripción apropiada de antibióticos a fin de disminuir las resistencias bacterianas que puedan dar lugar a fracasos terapéuticos”<sup>15</sup>. Puede proponerse el arándano rojo como prevención de la cistitis recurrente por *E. coli*, a la dosis de 36 mg/día de proantocianidina<sup>16</sup>.

El empobrecimiento de la microbiota urinaria en las mujeres sensibles a las infecciones urinarias plantea la cuestión de saber si un aporte de microorganismos a través de los probióticos puede reducir la tasa de infección urinaria. Hay que tener en cuenta que un probiótico ideal debe poder adherirse a las células, prevenir y reducir la adhesión de los patógenos, secretan ácidos (por ejemplo, ácido láctico), peróxido de hidrógeno y bactericidas capaces de

<sup>9</sup> Muzny CA et al. An Updated Conceptual Model on the Pathogenesis of Bacterial Vaginosis. *J Infect Dis.* 2019 Sep 26;220(9):1399-1405.

<sup>11</sup> Ceccarani C. et al. Diversity of vaginal microbiome and metabolome during genital infections. *Scientific Reports – Nature research.* 2019 9:14095

<sup>12</sup> Gonçalves B et al. Vulvovaginal candidiasis: Epidemiology, microbiology and risk factors. *Critical Reviews in Microbiology.* 2015 42(6):905–927.

<sup>13</sup> Shukla A, Sobel JD. Vulvovaginitis Caused by *Candida* Species Following Antibiotic Exposure. *Curr Infect Dis Rep.* 2019 Nov 9;21(11):44.

<sup>14</sup> Lewis FM et al. Vaginal Microbiome and Its Relationship to Behavior, Sexual Health, and Sexually Transmitted Diseases. *Obstet Gynecol.* 2017 Apr;129(4):643-654.

<sup>15</sup> [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2722827/en/acute-simple-cystitis-cystitis-with-risk-of-complication-or-recurrent-cystitis-in-women](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2722827/en/acute-simple-cystitis-cystitis-with-risk-of-complication-or-recurrent-cystitis-in-women), consulté le 23/01/2020

<sup>16</sup> Caron F, et al. Practice guidelines for the management of adult community-acquired urinary tract infections. *Med Mal Infect.* 2018 Aug;48(5):327-358.



Lactobacillus

reducir el crecimiento de patógenos, carecer de efectos indeseables (ni invasivo, ni carcinógeno, ni patógeno) y ser capaz de formar agregados para pro-

ducir una flora normal y equilibrada<sup>17</sup>. Según la literatura científica, los probióticos se mostraron eficaces en el tratamiento y la prevención de las infeccio-

nes urogenitales<sup>17</sup>. Está demostrado el efecto beneficioso de diferentes lactobacilos (*L. rhamnosus*, *L. fermentum* y *L. reuteri*) en el tratamiento de infecciones urinarias. *In vitro*, se demostró un efecto inhibitorio sobre *E. coli*; en especial, algunas cepas de lactobacilos (*L. rhamnosus* y *L. plantarum*) ejercen una actividad antimicrobiana contra *E. coli*<sup>19</sup>. Cada vez más datos sugieren que es posible utilizar los probióticos como primera etapa en la regulación de la microbiota urinaria, a fin de reducir el riesgo de ciertas enfermedades urinarias o tratarlas. Además, se toleran mejor que los antibióticos y los pacientes los reclaman a menudo<sup>17</sup>. No obstante, serán necesarios otros ensayos clínicos futuros que impliquen a un gran número de pacientes para obtener pruebas precisas sobre el papel preventivo y curativo de los probióticos en las infecciones urinarias<sup>17</sup>.

## Ámbito vaginal: eficacia confirmada

**A fin de mantener una flora protectora dominada por lactobacilos, se inició la administración de probióticos locales u orales para la prevención o el tratamiento de infecciones vaginales, así como un primer ensayo de trasplante de microbiota vaginal, todo ello con resultados positivos.**

### PROBIÓTICOS: UTILIDAD DE LAS BACTERIAS Y LEVADURAS

Una microbiota vaginal dominada por lactobacilos se considera óptima, por lo que no es sorprendente que los probióticos vaginales contengan cepas de *Lactobacillus*, variables de un preparado a otro (*L. acidophilus*, *L. crispatus*, *L. reuteri*, *L. rhamnosus*). Una revisión

realizada a principios de 2019<sup>20</sup> de 22 probióticos vaginales tópicos disponibles en el mercado señala su carácter prometedor para el tratamiento y la prevención de la vaginosis bacteriana (VB), pero mucho menos para el tratamiento y la prevención de la candidiasis vulvovaginal (CVV). Ninguno de los



<sup>17</sup> Akgül T et Karakan T. The role of probiotics in women with recurrent urinary tract infections. *Turk J Urol*. 2018 Sep;44(5):377-383.

<sup>18</sup> Aragón IM et al. The Urinary Tract Microbiome in Health and Disease. *Eur Urol Focus*. 2018 Jan;4(1):128-138.

<sup>19</sup> Mogna L et al. Assessment of the in vitro inhibitory activity of specific probiotic bacteria against different *Escherichia coli* strains. *J Clin Gastroenterol*. 2012 Oct;46 Suppl:S29-32.

<sup>20</sup> van de Wijgert J et Verwijs MC. Lactobacilli-containing vaginal probiotics to cure or prevent bacterial or fungal vaginal dysbiosis: a systematic review and recommendations for future trial designs. *BJOG*. 2019 Jul 12.

<sup>21</sup> Domig et al. Strategies for the evaluation and selection of potential vaginal probiotics from human sources: an exemplary study. *Benef Microbes*. 2014 Sep;5(3):263-72.

<sup>22</sup> Laue C et al. Effect of a yoghurt drink containing *Lactobacillus* strains on bacterial vaginosis in women – a double-blind, randomised, controlled clinical pilot trial. *Benef Microbes*. 2018 Jan 29;9(1):35-50.



estudios reveló problemas importantes de seguridad. La detección vaginal de cepas probióticas nunca superó el periodo de administración, lo cual sugiere que no consiguen colonizar el medio de forma duradera.

Además de los probióticos tópicos, los probióticos orales adquirieron una importancia considerable. En términos de cepas, se distinguen 4 cepas (de 127 lactobacilos vaginales estudiados), *in vitro*, por su capacidad de acidificar el medio, inhibir el crecimiento de *G. vaginalis* y *C. albicans*, y sobrevivir al tránsito gastrointestinal: *L. crispatus*; *L. gasseri*; *L. jensenii* y *L. rhamnosus*<sup>21</sup>. Pero ¿qué sucede *in vivo*? Estas mismas 4 cepas, consumidas en forma de yogur bebible por pacientes con VB (2 veces al día durante 4 semanas), permiten un 100% de curación (criterios de Amsel) frente al 65% con placebo<sup>22</sup>.

Además de las bacterias, algunas levaduras también podrían ser útiles, sobre

todo frente a *C. albicans*; *Saccharomyces boulardii*, que ya se usa para la prevención y el tratamiento de infecciones intestinales, secreta de forma natural ácido cáprico, que modifica la estructura de *C. albicans*, lo cual tiene como consecuencia reducir su adherencia, e inhibir su filamentación y su capacidad de formar biopelículas<sup>23</sup>.

### TRASPLANTE DE MICROBIOTA VAGINAL: PRIMEROS ENSAYOS ESPERANZADORES

En octubre de 2019, se publicaron en *Nature Medicine*<sup>24</sup> los resultados de un primer estudio exploratorio que probaba el trasplante de microbiota vaginal de mujeres donantes como alternativa terapéutica en 5 pacientes con vagi-

nosis bacteriana sintomática, intratable y recurrente: 4 de ellas mostraron una remisión completa prolongada (a veces, después de varios trasplantes e incluso un cambio de donante) hasta el final del periodo de seguimiento (5 a 21 meses después del trasplante), con una mejoría marcada de los síntomas, de los criterios de Amsel y del aspecto microscópico de los fluidos vaginales, y la reconstitución de una microbiota vaginal dominada por lactobacilos; una paciente se encuentra en remisión incompleta. No se observó ningún efecto indeseable. De ahí la conclusión de los investigadores en cuanto a la necesidad de realizar nuevos ensayos que evalúen la eficacia terapéutica del trasplante de microbiota vaginal.

<sup>23</sup> Krasowska A et al. The antagonistic effect of *Saccharomyces boulardii* on *Candida albicans* filamentation, adhesion and biofilm formation. *FEMS Yeast Res*. 2009 Dec;9(8):1312-21.

<sup>24</sup> ev-Sagie A et al. Vaginal microbiome transplantation in women with intractable bacterial vaginosis. *Nat Med*. 2019 Oct 7.

DR JEAN-MARC BOHBOT



El doctor Jean-Marc Bohbot, infectólogo especialista en infecciones genitourinarias, es responsable del departamento de “Infecciones de Transmisión Sexual” del Instituto Alfred Fournier (París 14.º). Por otra parte, es autor de libros dirigidos al público general sobre las infecciones de transmisión sexual y la microbiota vaginal.

## EL ARSENAL TERAPÉUTICO COMPLETO: EL QUE TAMBIÉN SE DIRIGIRÁ A LA MICROBIOTA

# ¿S

obrevaloramos el poder de la microbiota en el ámbito urogenital?

En los últimos años, hemos comenzado a conocer mejor la microbiota urogenital y ahora sabemos que puede interferir en infecciones, trastornos urinarios relacionados con la menopausia e incluso tumores. Esta microbiota y sus anomalías deben tenerse en cuenta en el tratamiento de los pacientes, y los probióticos forman parte del arsenal terapéutico; por supuesto, no es nuestra única arma, pero es un elemento imprescindible porque los tratamientos antiinfecciosos no tratan la causa de las recaídas, es decir, la disbiosis.

**Actualmente, frente a las infecciones urinarias, ¿cuál es el lugar de los probióticos, en su opinión?**

Las infecciones urinarias están íntimamente relacionadas con el desequilibrio de tres microbiotas: la microbiota urinaria, ya que la orina no es estéril; la microbiota vaginal, con la que presenta numerosas similitudes, y la microbiota intestinal, de donde proceden los patógenos implicados en las afecciones urinarias, como *E. coli*, que viaja del ano al vestíbulo vaginal y después a la vejiga. Ante una infección urinaria aislada, se justifica un tratamiento antibiótico convencional. En cambio,

“Cuanto más desequilibrada esté la microbiota vaginal, mayor es el riesgo de adquirir una ITS”

en caso de infección urinaria recurrente (más de 4 episodios al año), es indispensable, después de haber descartado causas funcionales (tumor de vejiga, etc.), interrogar a la mujer sobre posibles trastornos de la microbiota intestinal (estreñimiento, etc.) o de la microbiota vaginal, que desempeña una función de esclusa protectora entre los sistemas digestivo y urinario. La prevención de recaídas supone la prescripción, durante 3 a 6 meses, de probióticos intestinales por vía oral en caso de disbiosis de la microbiota intestinal y/o de probióticos vaginales, idealmente por vía vaginal. Estos tratamientos pueden asociarse a arándano rojo, que reduce la fijación de los colibacilos en la vejiga.

**¿Y en las infecciones vaginales?**

Existen dos tipos de infecciones vaginales: las infecciones endógenas relacionadas con el desarrollo de microorganismos (bacterias u hongos) endógenos y las infecciones exógenas contraídas durante las relaciones sexuales.

En las infecciones endógenas, en caso de episodio aislado, un óvulo antimicótico o un tratamiento antibiótico pueden ser suficientes. Pero, si existe un riesgo de recidiva, la disbiosis debe tratarse mediante la prescripción de probióticos ginecológicos durante varios meses.

Los probióticos también tienen un lugar en las infecciones exógenas; cuanto más desequilibrada esté la microbiota vaginal, mayor es el riesgo de adquirir una ITS (infección de transmisión sexual), así como el riesgo de evolución desfavorable. Por ejemplo, el riesgo de que el virus del papiloma no sea eliminado por completo es 4 o 5 veces mayor en caso de disbiosis, y la lesión progresa más rápidamente a formas potencialmente cancerosas. De ahí la importancia de evaluar un posible desequilibrio de la microbiota vaginal en las mujeres infectadas mediante una simple determinación de la acidez (el pH debe situarse entre 3,5 y 4,5) y después mediante una toma de muestra vaginal si el pH es superior a 4,5. En caso de desequilibrio, deben prescribirse probióticos que se hayan sometido a ensayos de laboratorio y estudios clínicos.

Una disbiosis vaginal también aumenta el riesgo de contraer el VIH; mientras que la acidez de los lactobacilos destruye el virus, un estado inflamatorio multiplica la presencia de linfocitos, que son células diana del virus.

**Por último, ¿qué se puede esperar del trasplante de microbiota vaginal?**

Se han dado a conocer un poco más de veinte casos de trasplante de microbiota vaginal. Si bien los resultados son interesantes, todavía no son decisivos. La idea de trasplantar una microbiota para tratar una vaginosis bacteriana recurrente tropieza todavía con dos obstáculos importantes: por un lado, la definición de los criterios de selección de la donante –considerando además que la ausencia de síntomas no significa que su flora esté equilibrada– y, por otro lado, la definición de las indicaciones de la receptora. Dentro de uno o dos años, sin duda se sabrá si el trasplante de microbiota vaginal puede utilizarse como último recurso. ●



Encuentranos  
en nuestro sitio

[biocodexmicrobiotainstitute.com/pro](http://biocodexmicrobiotainstitute.com/pro)





## Microbiotas y enfermedades infecciosas urogenitales

Las infecciones urogenitales bajas son muy frecuentes en las mujeres, principalmente las infecciones urinarias, la vaginosis bacteria y la candidiasis vulvovaginal. En la esfera urinaria, la infección se explica por la colonización de un patógeno procedente del aparato digestivo, a menudo *Escherichia coli*, que viaja por las vías urinarias. En la esfera ginecológica, las infecciones se deben a la proliferación de bacterias (vaginosis bacteriana) o de hongos (candidiasis vulvovaginal).

Estos trastornos urogenitales parecen mostrar una estrecha relación con disbiosis urinarias o vaginales. Si bien se pensó durante mucho tiempo que el aparato urinario era estéril, en realidad alberga una microbiota específica cuyo desequilibrio representa un factor de riesgo de infección urinaria al permitir la colonización de la vejiga por bacterias oportunistas. A la inversa, una microbiota vaginal sana se caracteriza por una escasa diversidad y por el predominio de unas pocas especies de lactobacilos. Mientras que la candidiasis vulvovaginal podría estar relacionada con un desequilibrio de la microbiota vaginal, aún se desconocen las causas exactas de la vaginosis bacteriana. Sin embargo, la hipótesis más pertinente parece ser la de una disbiosis que favorecería la colonización de una flora polimicrobiana (*Gardnerella*, *Atopobium*, *Prevotella*, etc.).

¿Cómo restablecer una flora protectora y mantener una microbiota sana?

¿A qué desafíos deberán enfrentarse las futuras terapias? ¿Ya es factible recurrir a la modulación de ecosistemas microbianos para prevenir, o incluso tratar, algunas infecciones genitales bajas? Además de presentar el estado actual de los conocimientos, este dossier cuestiona y precisa el valor de los probióticos (bacterias, levaduras) en la esfera urogenital.



**BIOCODEX**   
*Microbiota Institute*

[biocodexmicrobiotainstitute.com/pro](http://biocodexmicrobiotainstitute.com/pro)