

Las mujeres

Y SUS MICROBIOTAS



BIOCODEX 
Microbiota Institute

Índice

1 • MICROBIOTA, INFECCIONES VULVOVAGINALES Y CISTITIS

- p3** ¿Es la vaginosis bacteriana una verdadera enfermedad?
- p4** Escherichia coli o influencia de la microbiota intestinal en las infecciones urinarias
- p5** ¿Presentan algunas mujeres una predisposición a las enfermedades de transmisión sexual (ETS)?

2 • SALUD REPRODUCTIVA, EMBARAZO Y POSPARTO

- p6** Papel de la microbiota vaginal en la salud reproductiva y en la de las generaciones futuras
- p7** Microbiota cervical posparto en mujeres portadoras del VIH

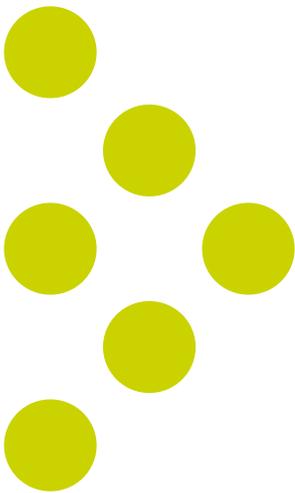
3 • DESPUÉS DE LA MENOPAUSIA

- p8** ¿Tratamientos naturales contra la osteoporosis?
- p10** Microbiota oral y microbiota intestinal: se vislumbra una revolución en el tratamiento de la menopausia

4 • MICROBIOTA Y CÁNCER

- p11** Microbiota y cáncer de mama
- p12** Opinión del experto :
Pr. Laurence Zitvogel

1. MICROBIOTA, INFECCIONES VULVOVAGINALES Y CISTITIS



La microbiota vaginal desempeña un papel fundamental en la salud de las mujeres. Suele componerse principalmente de lactobacilos que protegen a las mujeres durante toda su vida no solo de patógenos procedentes de la microbiota intestinal o del entorno exterior (bacterias, hongos, virus), sino también de desequilibrios de la microbiota vaginal (disbiosis) responsables de diversas infecciones y trastornos genitourinarios. Entre las afecciones más frecuentes cabe mencionar la cistitis, la vaginosis y las enfermedades de transmisión sexual (ETS). Pero hay un aspecto positivo: es posible evitar su desarrollo o su recidiva gracias, entre otras medidas, a determinadas normas de higiene y a un suministro selectivo de probióticos cuya función es restablecer el equilibrio microbiano.

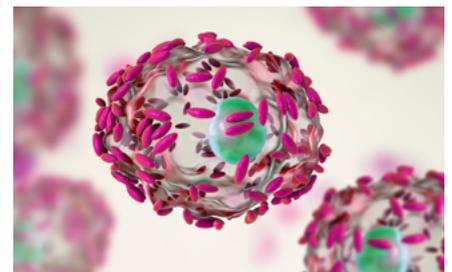
¿Es la vaginosis bacteriana una verdadera enfermedad?

Aunque afecta cada año a cerca del 20% de las mujeres francesas¹ y a millones de mujeres de todo el mundo, la vaginosis bacteriana sigue siendo infradiagnosticada y recibe un tratamiento inadecuado debido a su definición imprecisa.

Aún no se ha encontrado una definición precisa de la vaginosis, que se describe a veces como una enfermedad infecciosa o inflamatoria, a veces como una disbiosis (desequilibrio de la microbiota), a veces como un síndrome o una situación absolutamente normal. Por ello sigue suscitando mucha controversia en los medios científicos. Aunque el descubrimiento de esta afección se remonta a 1954 cuando se definía como una infección

causada por *Gardnerella vaginalis*, el término «vaginosis bacteriana» no apareció sino hasta 1983, recuerda el microbiólogo canadiense Gregor Reid². Sin embargo, un hecho importante pone en tela de juicio esta teoría: la bacteria supuestamente responsable también puede estar presente en mujeres que gozan de buena salud sin provocar vaginosis. Seis años después, la vaginosis se describía como «un cambio complejo en los microorganismos vaginales, acompañado de flujo vaginal maloliente sin inflamación aparente». Un poco más tarde, unos investigadores observaron precisamente un aumento de los marcadores de inflamación y decidieron clasificar a la vaginosis como una enfermedad inflamatoria, definición que fue refuta-

da en 2010 por falta de pruebas. Más recientemente, se agregó el término «disbiosis» a la lista. En resumen, cerca de 65 años no han sido suficientes para llegar a un consenso.



Gardnerella vaginalis.

1 Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF)

2 Reid G. Is bacterial vaginosis a disease? Applied Microbiology and Biotechnology (2018) 102:553–558 <https://doi.org/10.1007/s00253-017-8659-9>

Definición imprecisa, tratamiento inadecuado

Según la literatura científica, la vaginosis no es una enfermedad en sentido propio (alteración del estado de salud caracterizada por signos específicos). Se manifiesta más bien por un conjunto de síntomas (inflamación, mal olor vaginal, aumento de la diversidad bacteriana, etc.) que pueden variar de una mujer a otra, e incluso puede ser asintomática en ciertos casos.

Sin embargo, el diagnóstico, la prevención y el tratamiento de la vaginosis

dependen estrechamente de su definición. Hasta la fecha, las autoridades sanitarias solo han dado apoyo financiero al tratamiento farmacológico, en detrimento de las estrategias destinadas a restablecer y mantener la flora, tales como los probióticos y prebióticos. Gregor Reid considera que se trata de una auténtica aberración y aboga por abandonar la palabra «vaginosis» y reemplazarla por una denominación más precisa de cada uno de los trastornos que incluye. En su opinión, el uso de términos como «disbiosis vaginal» o «inflamación vaginal» permitiría seleccionar un tratamiento más adecuado.



LO QUE CONVIENE EVITAR DURANTE LA HIGIENE ÍNTIMA³

- ❖ Duchas vaginales
- ❖ Aseo demasiado frecuente
- ❖ Antisépticos químicos
- ❖ Lavado con agua sola
- ❖ Jabones o desodorantes íntimos
- ❖ Compresas o tampones fuera de los periodos menstruales

Escherichia coli o influencia de la microbiota intestinal en las infecciones urinarias

Por razones anatómicas, las mujeres son mucho más propensas a sufrir infecciones urinarias que los hombres. La forma más frecuente de infección urinaria en las mujeres es la cistitis, que es una inflamación de la vejiga debida a su colonización por la bacteria Escherichia coli.

Esta bacteria, presente naturalmente en nuestra microbiota intestinal, se vuelve patógena cuando utiliza algunas de sus propiedades infecciosas, por ejemplo, su capacidad de adherencia a la vejiga. Se habla entonces de *Escherichia coli* uropatógena. Se desarrollan

infecciones urinarias cuando la flora fecal contamina la región genitourinaria. Las bacterias pueden infectar la uretra solamente (uretritis), llegar a la vejiga y provocar cistitis aguda, o incluso infectar los riñones y causar pielonefritis. Esta migración bacteriana de la región anal al ámbito genitourinario plantea dos preguntas. La primera es: ¿existen diferencias genéticas entre las cepas responsables o necesitan adaptarse al pasar del intestino a la vejiga? Y la segunda: ¿es posible, con fines de prevención, predecir el riesgo de infección urinaria basándose en el análisis de *Escherichia coli* en muestras fecales?

No se produce ninguna adaptación

Varios estudios^{4, 5} de un equipo danés han aportado información que podría ayudar a responder a estas preguntas. Los investigadores observaron que las cepas fecales de *Escherichia coli* de las pacientes infectadas no eran diferentes de las cepas detectadas en su orina ni de las cepas identificadas en personas sanas, excepto por unas pocas variaciones genéticas sin consecuencias. Dicho de otro modo, *Escherichia coli* es capaz de migrar del intestino a la vejiga sin necesidad de adaptación específica. Los hechos hablan por sí mismos: la composición de la microbiota fecal no permite predecir el riesgo de infección urinaria. Entonces, ¿cuál es la causa? La infección de la vejiga por *Escherichia coli* uropatógena resulta probablemente de una combinación de factores vinculados tanto con las bacterias (capacidad de adherirse a las células del intestino, virulencia, etc.) como con el estado inmunológico del huésped que genera un entorno propicio para el desarrollo de la infección.



3 Microbiote vaginal, la révolution rose, Jean-Marc Bohbot & Rica Etienne

4 Nielsen KL, Stegger M, Kiil K, Godfrey PA, Feldgarden M, Lilje B, Andersen PS, Frimodt-Møller N. Whole-genome comparison of urinary pathogenic *Escherichia coli* and faecal isolates of UTI patients and healthy controls. *Int J Med Microbiol.* 2017 Dec;307(8):497-507. doi: 10.1016/j.ijmm.2017.09.007. Epub 2017 Sep 14. PMID: 29031453

5 Nielsen KL, Stegger M, Godfrey PA, Feldgarden M, Andersen PS, Frimodt-Møller N. Adaptation of *Escherichia coli* traversing from the faecal environment to the urinary tract. *Int J Med Microbiol.* 2016 Dec;306(8):595-603. doi: 10.1016/j.ijmm.2016.10.005. Epub 2016 Nov 4. PMID: 27825516

¿Presentan algunas mujeres una predisposición a las enfermedades de transmisión sexual (ETS)?

Basándose en los resultados de una serie de estudios epidemiológicos que demostraron una relación entre la vaginosis bacteriana, la candidiasis vulvovaginal, la colonización de la microbiota vaginal por bacterias patógenas y ciertas enfermedades de transmisión sexual (ETS), una investigadora holandesa⁶ intentó determinar si la microbiota vaginal de ciertas mujeres podía predisponerlas a contraer ETS.

Una microbiota vaginal sana se compone de microorganismos diversos, entre los que suelen predominar los lactobacilos. Sin embargo, los adelantos en la biología molecular han permitido demostrar que los lactobacilos ofrecen un grado de protección variable. Por ejemplo, *Lactobacillus crispatus* tiene un perfil antiinflamatorio y parece proteger a las mujeres de los gérmenes patógenos. Por el contrario, *Lactobacillus iners*, al igual que las bacterias patógenas, parece fomentar un desequilibrio de la microbiota vaginal (disbiosis) propicio para la vaginosis bacteriana.

Microbiota, vaginosis y ETS: relaciones peligrosas

Además, la vaginosis, la candidiasis vaginal, la colonización de la microbiota vaginal por patógenos y las ETS comparten numerosos factores biológicos y conductuales que podrían explicar las relaciones que mantienen entre sí. Si bien estrictamente hablando la vaginosis y la candidiasis vaginal no son ETS (ya que pueden



Trichomonas vaginalis.

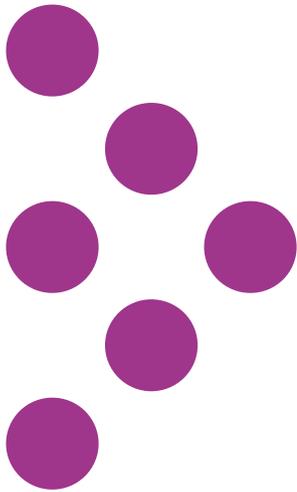
ocurrir sin relaciones sexuales), los estudios de Janneke Van de Wijgert muestran que la transmisión por vía sexual de los microorganismos responsables de estas afecciones desempeñan muy probablemente algún papel en su desarrollo. Además, las disbiosis y las vaginosis fragilizan la mucosa vaginal y provocan una inflamación cervicovaginal que favorece la infección por el VIH.

El riesgo de contraer infecciones de transmisión sexual depende pues, al menos parcialmente, de la salud de la microbiota vaginal. Las mujeres podrían reducir su riesgo de contraer ETS preservando su flora microbia-

na. Así pues, los estudios futuros deberán centrarse en determinar de qué forma expone la microbiota vaginal a una mujer a un riesgo elevado de ETS, lo que mejorará la detección y el tratamiento, en particular mediante la administración de probióticos locales.

⁶ Van de Wijgert JHHM. The vaginal microbiome and sexually transmitted infections are interlinked: Consequences for treatment and prevention. PLoS Med. 2017 Dec 27;14(12):e1002478. doi: 10.1371/journal.pmed.1002478. eCollection 2017 Dec. PMID: 29281632

2. SALUD REPRODUCTIVA, EMBARAZO Y POSPARTO



Papel de la microbiota vaginal en la salud reproductiva y en la de las generaciones futuras⁷

Tras haberse concentrado específicamente en la microbiota intestinal durante varios años, los investigadores ahora están ampliando su campo de estudio a la comunidad bacteriana vaginal ya que podría desempeñar un papel importante en la salud de las mujeres y la de sus bebés. Algunos científicos⁸ piensan incluso que los microbios representan la herencia más preciosa que puede recibir un hijo de su madre.

La composición de la microbiota vaginal varía a lo largo de la vida de la mujer: mientras que en adolescentes prepúberes contiene cantidades reducidas de *Gardnerella vaginalis*, *Prevotella* y lactobacilos, después de la pubertad estos últimos son prácticamente los únicos microorganismos que la colonizan. Los lactobacilos garantizan la buena salud de las mujeres luchando contra patógenos. Su disminución se asocia con distintos trastornos ginecológicos que abarcan desde parto prematuro hasta infertilidad, pasando por infecciones de transmisión sexual o enfermedades inflamatorias pélvicas. Poco antes de la menopausia, las variaciones hormonales provocan cambios importantes en la composición de la microbiota vaginal, que recupera un equilibrio diferente en las mujeres posmenopáusicas.

Microbios y reproducción

La microbiota vaginal podría estar implicada en la fertilidad, independientemente de que el embarazo se consiga por concepción natural o por fecundación *in vitro* (FIV). La presencia de las bacterias *Gardnerella vaginalis* y *Atopobium vaginae* en la microbiota vaginal se ha asociado con tasas de embarazo más bajas, mientras que el tratamiento de la vaginosis bacteriana –frecuente en caso de infertilidad– mejora sus probabilidades de conseguir el embarazo. El éxito depende asimismo de la proporción de lactobacilos en las secreciones sexuales masculinas



y de la presencia de determinadas especies en las trompas de Falopio y la mucosa uterina (endometrio), cuya microbiota podría aumentar o reducir la probabilidad de implantación del embrión.

La salud del bebé comienza in utero

El sistema inmunitario y metabólico del bebé parece estar predeterminado desde la vida intrauterina a través de la exposición a los microbios maternos presentes en la placenta y el líquido amniótico. Estos microorganismos también están presentes, al menos parcialmente, en las primeras heces del recién nacido (meconio). Por el momento se desconoce

si la placenta alberga su propia microbiota. Sin embargo, se sabe que es similar a la flora materna oral, lo cual podría explicar por qué las mujeres embarazadas que padecen afecciones periodontales están expuestas a un mayor riesgo de sufrir complicaciones relacionadas con el embarazo. Por otro lado, se ha observado una asociación entre ciertas variaciones de su composición y partos prematuros.

⁷ Younes JA, Lievens E, Hummelen R, van der Westen R, Reid G, Petrova MI. Women and Their Microbes: The Unexpected Friendship. Trends Microbiol. 2018 Jan;26(1):16-32. doi: 10.1016/j.tim.2017.07.008. Epub 2017 Aug 23. PMID: 28844447

⁸ Conferencias organizadas en 2015 y 2016 en Ámsterdam, con el título «Los microbios de la mujer»



Riesgos y beneficios

Si bien la madre representa un almacén de microbios para su hijo, otros factores están implicados en la modulación de la microbiota del bebé. La administración de antibióticos a la madre (especialmente a partir del segundo trimestre de embarazo) se asocia con un mayor riesgo de obesidad infantil, al igual que la cesárea porque el bebé no entra en contacto con la microbiota vaginal materna. A la inversa, según la investigadora Jessica Younes, los probióticos parecen ser beneficiosos tanto para la madre como para el futuro bebé. En la mujer embarazada, podrían

atenuar el riesgo de parto prematuro, diabetes gestacional, depresión posparto e infecciones urinarias y vaginales, mientras que en el recién nacido podrían reducir los cólicos, la predisposición a ciertas alergias (atopia), la resistencia a los antibióticos y atenuar (o incluso suprimir) el riesgo de enterocolitis necrotizante, que es una afección mortal. Por su parte, la lactancia, ya sea materna o con fórmula, podría también ejercer una gran influencia en la formación de la microbiota del niño, aunque todavía se desconocen sus efectos en la salud infantil.

Microbiota cervical posparto en mujeres portadoras del VIH

Hasta la fecha no se ha estudiado la comunidad microbiana cervicovaginal después del parto en mujeres seropositivas, aunque estas mujeres están expuestas a un mayor riesgo de infección por el virus del papiloma humano (VPH), que es el primer factor de desarrollo de lesiones cancerosas.

Por primera vez⁹ se han publicado datos científicos sobre la microbiota cervicovaginal posparto de mujeres seropositivas (VIH+). Estos datos revelan una gran diversidad de bacterias, al igual que en las mujeres seronegativas durante el mismo periodo. Además, se sospecha que la inmunodeficiencia provocada por el VIH y la disbiosis cervicovaginal podrían estar implicadas en el desarrollo de lesiones precancerosas.

VIH y aumento del riesgo de lesiones

Se sabe que una microbiota vaginal en la que predomina la bacteria *Lactobacillus crispatus* se asocia con un menor riesgo de infección por el VIH y, en las mujeres seropositivas, con un menor riesgo de infección por el virus del papiloma. A la inversa, una disbiosis vaginal acompañada de una mayor diversidad bacteriana y una disminución de los lactobacilos podría aumentar el riesgo de contraer infecciones por el VIH y el VPH, lesiones cervicales pre-

cancerosas y cáncer de cuello uterino. Se sabe asimismo que el posparto se acompaña de una modificación de la composición de la microbiota que se caracteriza por un aumento de la diversidad microbiana y una disminución de *Lactobacillus crispatus*. Por lo tanto, la microbiota vaginal de las mujeres VIH+ durante el posparto podría exponerlas a un mayor riesgo de infección por el virus del papiloma y, por consiguiente, a un mayor riesgo de lesiones cervicales precancerosas y de cáncer de cuello uterino.

¿Cuál es el papel exacto de la microbiota?

Para confirmar esta hipótesis, un equipo de investigadores brasileños llevó a cabo un seguimiento de 80 mujeres jóvenes seropositivas tratadas con antirretrovirales y analizaron su microbiota vaginal a los 6 y 12 meses

después del parto. Identificaron cuatro tipos distintos de microbiota, tres de ellas muy diversificadas, pero ninguna con predominio de *Lactobacillus crispatus*. En las mujeres con lesiones cervicales precancerosas, los investigadores detectaron un exceso de ciertas bacterias, especialmente *Moryella* y *Schlegella*. Observaron además un aumento de la cantidad de *Gardnerella vaginalis* en las mujeres cuyas lesiones disminuyeron durante el periodo de seguimiento, pero no así en las mujeres que, por el contrario, desarrollaron lesiones.

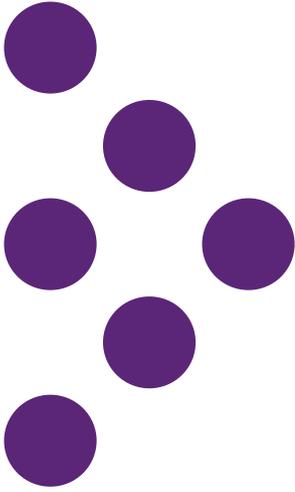
Estos hallazgos no permiten determinar si las bacterias identificadas son la causa o la consecuencia de las lesiones cervicales precancerosas, pero subrayan la susceptibilidad de las mujeres seropositivas y aportan precisiones sobre el tipo de microorganismos implicados. Queda pues por determinar el papel exacto de estos microorganismos, sobre todo porque el cáncer de cuello uterino ocupa la 4ª posición entre los cánceres femeninos y es responsable de más de 200 000 muertes al año en todo el mundo.



Lactobacillus crispatus.

9 Curty G, Costa RL, Siqueira JD, Meyrelles AI, Machado ES, Soares EA, Soares MA. Analysis of the cervical microbiome and potential biomarkers from postpartum HIV-positive women displaying cervical intraepithelial lesions. Sci Rep. 2017 Dec 12;7(1):17364. doi: 10.1038/s41598-017-17351-9. PMID: 29234019

3. DESPUÉS DE LA MENOPAUSIA



La deficiencia de estrógenos característica de la menopausia reduce la densidad mineral ósea (DMO) y modifica la estructura del hueso, exponiendo a las mujeres a un mayor riesgo de osteoporosis y fractura. Este periodo de cambios hormonales se acompaña además de la aparición de varias enfermedades autoinmunes e inflamatorias. Si se lograra comprender el papel de la microbiota y sus interacciones con las concentraciones de estrógenos y el sistema inmunitario, se podría ofrecer a las mujeres posmenopáusicas tratamientos preventivos o curativos alternativos al tradicional tratamiento hormonal de la menopausia.

¿Tratamientos naturales contra la osteoporosis?

Para prevenir el riesgo de osteoporosis y fractura, las mujeres posmenopáusicas pueden optar por un tratamiento hormonal o un tratamiento combinado con calcio y vitamina D. Sin embargo, en los Estados Unidos (donde el tipo de hormonas y las dosis empleadas son distintos a los que se utilizan en Francia), el tratamiento hormonal de la menopausia sigue suscitando mucha controversia puesto que se sospecha que podría aumentar el riesgo de sufrir ciertos cánceres femeninos «hormonodependientes», incluido el cáncer de mama. ¿Qué otras pistas de investigación existen?

Según los resultados de un estudio chino¹⁰, los probióticos combinados con isoflavonas –sustancias naturales presentes en algunos vegetales– podrían representar una alternativa terapéutica eficaz y de bajo riesgo contra la osteoporosis.

Los probióticos son eficaces en ratones

Estudios preclínicos han demostrado que la microbiota intestinal interviene en la regulación del metabolismo óseo. El primer mecanismo de acción posible es una interacción con el sistema inmunitario y/o el sistema endocrino (o sea, las hormonas), ambos implicados en el metabolismo óseo. La segunda posibilidad es que facilita la absorción de calcio, un mineral fundamental para la formación y la solidez del hueso. Así



pues, la microbiota podría favorecer la generación de hueso y, al mismo tiempo aunque en un menor grado, reducir la pérdida de masa ósea.

Todos estos hallazgos llevaron a los investigadores a evaluar la utilidad de los probióticos en la prevención de la osteoporosis y a probar su eficacia en animales. Los probióticos tienen un doble mecanismo de acción: por un lado, aumentan la diversidad de la microbiota, restauran la barrera intestinal y modulan la respuesta inmunitaria y, por otro, facilitan la absorción de calcio y la producción de sustancias similares a estrógenos. Ahora bien, falta corroborar estos resultados prometedores en mujeres.

10 Xu X, Jia X, Mo L, Liu C, Zheng L, Yuan Q, Zhou X. Intestinal microbiota: a potential target for the treatment of postmenopausal osteoporosis. Bone Res. 2017 Oct 4;5:17046. doi: 10.1038/boneres.2017.46. eCollection 2017.

DATOS CLAVE

OSTEOPOROSIS

El **50%** de las mujeres francesas osteoporóticas sufre una fractura después de los 75 años de edad

Fuente : Société Française de Rhumatologie

Las mujeres sufren **3 veces más** fracturas del cuello femoral que los hombres mayores de 65 años cada año en Francia.

Fuente : Santé Publique France

Combinación con isoflavonas

Las isoflavonas son compuestos naturales presentes en ciertos vegetales, especialmente la soja y el trébol rojo, cuyos efectos antiosteoporóticos son potenciados con la administración simultánea de probióticos. Imitan ciertos mecanismos de acción de los estrógenos y antagonizan otros. Así pues, limitan los trastornos asociados con la menopausia y protegen contra el cáncer de mama. Esto se ha confirmado en un estudio danés¹¹ que demostró

que la combinación de isoflavonas y probióticos, aunada a suplementos de calcio y vitamina D, era más eficaz que estos suplementos solos para reducir la osteopenia (disminución de la densidad ósea).

Solos o combinados con un tratamiento contra la osteoporosis, los probióticos podrían ofrecer una alternativa a las mujeres que prefieren recurrir a tratamientos naturales para frenar la progresión de esta afección.



11 Lambert MNT, Thybo CB, Lykkeboe S, Rasmussen LM, Frette X, Christensen LP, Jeppesen PB. Combined bioavailable isoflavones and probiotics improve bone status and estrogen metabolism in postmenopausal osteopenic women: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2017;106:909–20. doi: <https://doi.org/10.3945/ajcn.117.153353>.

Microbiota oral y microbiota intestinal: se vislumbra una revolución en el tratamiento de la menopausia



La deficiencia de estrógenos provocada por la menopausia expone a las mujeres a numerosas enfermedades autoinmunes e inflamatorias, y cada vez más estudios ponen de relieve el papel de las microbiotas oral e intestinal en el desarrollo de dichas enfermedades. ¿Pueden emplearse prebióticos y probióticos como complemento del tratamiento hormonal de la menopausia?

Son muchas las mujeres que, al momento de la menopausia, se quejan de tener la boca seca. Según un equipo internacional de investigadores¹², esta falta de saliva causada por el descenso de las concentraciones de estrógenos podría tener consecuencias nocivas, a

saber, la alteración de la composición de la microbiota oral, la creación de una disbiosis (desequilibrio de la flora microbiana) y la aparición de enfermedades inflamatorias como la gingivitis o la periodontitis que afectan los huesos que soportan la dentadura y pueden ser responsables de la pérdida de dientes.

Enfermedades asociadas con la disminución de estrógenos

Dado que las hormonas sexuales femeninas influyen en la composición de las distintas microbiotas, especialmente la del intestino, una disminución de los estrógenos altera el equilibrio microbiano y favorece la aparición de enfermedades autoinmunes. Esto

podría explicar por qué algunas de estas enfermedades afectan más a las mujeres que a los hombres (lupus, síndrome de Sjögren, artritis reumatoide) o por qué surgen en determinados momentos de la vida hormonal, después de la menstruación o durante el periodo reproductivo (asma). Además, la alteración de la microbiota causada por la deficiencia de estrógenos da lugar a cambios metabólicos. ¿Cuál de ellos es el más temido por las mujeres? El aumento de peso a nivel del abdomen, que constituye un factor de riesgo comprobado para la diabetes de tipo 2. Por último, la microbiota intestinal parece influir en el riesgo de desarrollar cáncer de mama por sus efectos en los estrógenos producidos por el tejido adiposo de las mujeres posmenopáusicas.

Se ha confirmado la relación entre la composición de las microbiotas oral y/o intestinal, la deficiencia de estrógenos y todas estas enfermedades que pueden desarrollarse durante la menopausia. Por ello, los investigadores incitan a continuar los estudios y a explorar los efectos de los prebióticos y probióticos con el objetivo de utilizarlos solos o combinados con un tratamiento hormonal.

12 Vieira AT, Castelo PM, Ribeiro DA, Ferreira CM. Influence of Oral and Gut Microbiota in the Health of Menopausal Women. *Front Microbiol*. 2017; 8: 1884. Published online 2017 Sep 28. doi: [10.3389/fmicb.2017.01884](https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.01884). PMID: [PMID: 300562502](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/300562502/)

4. MICROBIOTA Y CÁNCER

Microbiota y cáncer de mama

En las mujeres, el cáncer de mama es el más frecuente de los cánceres en todo el mundo. Además de factores genéticos y factores de riesgo ya identificados como el tabaco y el alcohol, es muy probable que intervengan otros menos conocidos. Varios estudios recientes han subrayado el papel directo e indirecto de las microbiotas en el desarrollo del cáncer de mama. Estas son algunas explicaciones posibles¹³:

Antes de la menopausia, los ovarios sintetizan estrógenos y luego otros tejidos toman el relevo (tejido adiposo, cerebro, hipotálamo). Una parte de los estrógenos producidos son sometidos a reacciones químicas de detoxificación en el hígado (que transforma las sustancias en moléculas inofensivas para el organismo) antes de su eliminación en la bilis. Luego llegan al intestino donde son «desconjugados» por la microbiota antes de su reabsorción por los tejidos o su liberación en el torrente sanguíneo. En función de la composición de la microbiota, la reabsorción conduce a la liberación en la circulación de metabolitos hormonales con una actividad estrogénica diferenciada. El riesgo de desarrollar cáncer de mama podría depender, en parte, del tipo de metabolitos y de la proporción entre metabolitos y estrógenos.

Dicha actividad de «desconjugación» se lleva a cabo bajo el control de genes bacterianos, en particular una enzima que participa en la degradación de azúcares complejos y cuya actividad es modulada por la alimentación y la microbiota intestinal. En este contexto, bloquear la actividad de esta enzima podría reducir la liberación de estrógenos activos en la circulación y, por tanto, el riesgo de desarrollar cáncer de mama. Un equipo de investigadores estadounidenses está probando actualmente esta hipótesis en ratones.

La microbiota mamaria

Además, algunos investigadores descubrieron en el tejido mamario una microbiota cuya composición –más precisamente la abundancia o escasez

de determinadas familias bacterianas– podría ser diferente según si la mujer padece o no cáncer de mama. Otros hicieron un descubrimiento similar en la microbiota intestinal, cuya composición podría variar en función del estadio del cáncer. Esto explica por qué la alteración de la microbiota intestinal (disbiosis), como punto de partida del cáncer de mama, es una pista que los investigadores toman seriamente en consideración.

¿Relaciones entre microbiotas?

Por el momento, todas estas hipótesis siguen siendo vías de investigación que merecen una exploración más profunda. Los estudios futuros deberán descubrir si existen relaciones entre las distintas microbiotas que les permite actuar conjuntamente y generar un entorno propicio para el desarrollo del cáncer de mama.

DATOS CLAVE

CÁNCER DE MAMA

54 000

nuevos casos al año en Francia
(Fuente: INCa, Santé Publique France)

1 de cada 4
casos de cáncer

en mujeres a nivel mundial
(Fuente: IARC | OMS)

571 000

muerdes al año en todo
el mundo
(Fuente: IARC | OMS)

13 Mani S. Microbiota and Breast Cancer. Prog Mol Biol Transl Sci. 2017;151:217-229. doi: 10.1016/bs.pmbts.2017.07.004. Epub 2017 Aug 31. PubMedPMID: 29096895



La Profesora Laurence Zitvogel dirige el Laboratorio de inmunología tumoral e inmunoterapia contra el cáncer, una unidad mixta de investigación (Inserm, Gustave Roussy, Universidad de París Sur). Su equipo descubrió que la microbiota influye en la eficacia de las terapias contra el cáncer.

¿Cuáles son los mecanismos por los cuales la microbiota influye en la eficacia de una quimioterapia y una inmunoterapia?

Hemos demostrado que la quimioterapia da lugar a una permeabilidad intestinal que favorece la diseminación de bacterias hacia el sistema inmunitario. Este inconveniente, responsable de ciertas reacciones adversas (náuseas, diarrea, vómito), resulta paradójicamente muy útil ya que estimula el sistema inmunitario y refuerza los efectos del medicamento antitumoral.

El éxito de la inmunoterapia, que consiste en movilizar el sistema inmunitario contra los tumores, también parece depender de la microbiota intestinal mediante tres principales mecanismos de acción:

- ❖ Su composición influye en la distribución de los linfocitos (glóbulos blancos) en el aparato digestivo y, por tanto, en el sistema de defensa del organismo, tal como señalan varios artículos publicados recientemente.

- ❖ Algunos de sus metabolitos podrían activar el sistema inmunitario, aunque esto queda por demostrarse.

- ❖ Los mecanismos de reparación de la barrera intestinal activados por la microbiota podrían ser responsables de la eficacia de los tratamientos.

¿De qué forma modificarán estos hallazgos la quimioterapia o la inmunoterapia contra el cáncer en el futuro?

Los probióticos, utilizados como complemento, podrían reforzar el arsenal terapéutico existente (cirugía, radioterapia, quimioterapia, hormonoterapia, inmunoterapia) y constituir una sexta opción terapéutica contra el cáncer. En ausencia de infección, evitaremos re-



currir a antibióticos profilácticos (como prevención), mientras que en presencia de una infección pospondremos la inmunoterapia. Nuestro objetivo es identificar a los pacientes con disbiosis intestinal y restaurar su microbiota antes de prescribirles una inmunoterapia o una quimioterapia.

«oncomicrobióticas», no se pretende aumentar la eficacia de la quimioterapia o inmunoterapia en sí, sino preparar al organismo de los pacientes con disbiosis a responder positivamente a dichos tratamientos. Cada vez más empresas biotecnológicas dedican una parte de sus investigaciones al

“ LOS PROBIÓTICOS, UTILIZADOS COMO COMPLEMENTO, PODRÍAN CONSTITUIR UNA SEXTA OPCIÓN TERAPÉUTICA CONTRA EL CÁNCER. ”

¿Qué pistas de investigación se están explorando para modular la composición de la microbiota intestinal?

La administración de probióticos y el trasplante fecal (trasplante de la microbiota de un sujeto sano en el aparato digestivo de un paciente) son las principales pistas que se están explorando para restaurar una microbiota que podría obstaculizar el tratamiento. Con estas bacterias, denominadas

desarrollo de probióticos «contra el cáncer». Sin embargo, se necesitan estudios pluridisciplinarios seguidos de ensayos clínicos a gran escala para identificar las bacterias «beneficiosas» y comprobar su eficacia en el contexto de la quimioterapia o inmunoterapia. Se están consiguiendo adelantos a pasos agigantados.

SITIO WEB

biocodexmicrobiotainstitute.com

