

MÁSTER EN CALIDAD Y SEGURIDAD DE LOS ALIMENTOS

Facultad de Farmacia



PROBIÓTICOS Y LA SALUD DE LA MUJER

Trabajo Fin de Máster

Alumna: Cintia Hernández Carnicer

Tutora: Laila Moujir Moujir

Curso: 2020-2021

Escuela de Doctorado y Estudios de Posgrado



El presente trabajo ha sido redactado por Cintia Hernández Carnicer, alumna del **Máster en Seguridad y Calidad de los Alimentos**, titulada en Ingeniería Química en 2013.

Dña. Laila Moujir Moujir, profesora titular del Departamento de Bioquímica, Microbiología, Biología Celular y Genética, de la Facultad de Farmacia, actúa en calidad de tutora y con el fin de que pueda ser admitido por el tribunal como Trabajo Fin de Máster se deja constancia de que se ha sido revisado por la misma.

En San Cristóbal de La Laguna a mayo de 2021

La Tutora

La Alumna

Fdo.: Laila Moujir Moujir

Fdo.: Cintia Hernández Carnicer

Agradecimientos

En primer lugar, me gustaría agradecer este trabajo final de máster a mi tutora, Laila Moujir Moujir, por haberme guiado durante la redacción y aportado más conocimientos sobre la microbiología. Ha sido exigente conmigo durante todo el proceso y eso me ha ayudado a realizar la búsqueda bibliográfica con mayor precisión y criterio científico.

En segundo lugar, me gustaría dar las gracias a todos aquellos investigadores y médicos que han contribuido a esta revisión, pues abordar el tema de los probióticos y la salud femenina no hubiera sido posible sin tener en cuenta sus hallazgos. Estoy segura que si los estudios y publicaciones avanzan a buen ritmo como en los últimos 10 años, se llegarán a confirmar muchos de los resultados positivos que ya se están dando para el tratamiento de otras patologías en las mujeres.

A nivel personal, le doy las gracias a mi marido, por ser tan paciente conmigo y ayudarme a sobrellevar el estrés que ha supuesto compaginar este máster con mi trabajo, por ser comprensivo y entender que debo completar esta etapa de estudio para poder optar a un mejor futuro profesional el día de mañana.

Por último, le dedico este trabajo a mi amiga Luz Adhara y su pequeño Mauro, compartir y vivir su experiencia durante el embarazo este año, ha sido la razón que me ha animado a escoger este tema y buscar información que pudiese resolver sus dudas y aportarle una opinión más clara sobre el tratamiento probiótico que le recomendaron durante esta etapa.

ÍNDICE

1.	Abstract.....	1
2.	Resumen	2
3.	Introducción.....	3
4.	Objetivos.....	5
5.	Metodología.....	6
6.	Resultados.....	6
	Efectos de los probióticos en la salud de la mujer	6
	6.1.-Probióticos en el tratamiento de patologías infecciosas vaginales.....	6
	6.1.1.-Tipos de infecciones vaginales.....	6
	6.1.2.-Microbiota vaginal y mecanismos de acción de las cepas probióticas.....	7
	6.1.3.-Ensayos clínicos	9
	6.2.-Probióticos en la etapa reproductiva de la mujer.....	12
	6.2.1.-Fertilidad y disbiosis vaginal.....	13
	6.2.2.-Embarazo y lactancia	14
	a) Tratamiento con probióticos en embarazadas sin patologías previas	14
	b) Tratamiento con probióticos en embarazadas con patologías previas	15
	6.2.3.-Probióticos en la menopausia	17
7.	Conclusiones	19
8.	Bibliografía	20



1. Abstract

Research carried out during the course of the 21st century with probiotic foods and supplements show that they have beneficial effects on human health in various parts of the body, this has meant an increase in their consumption by population. Probiotics are live microorganisms, mainly *Bifidobacterium* and *Lactobacilli*, when ingested, they stimulate the regeneration of the natural bacterial flora and intestinal transit. However, many clinical trials are currently promoting its application in gynecology and obstetrics to strengthen the vaginal microbiota against common infections. In addition, its use in adequate amounts translates into a balance of the vaginal flora throughout a woman's life. Evidence suggests that the presence in the female genitalia of certain strains might help fertility and even contribute to the success of assisted reproductive techniques. During pregnancy, it has been observed that probiotic supplementation reduces the incidence of gestational diabetes, the adsorption of heavy metals such as mercury and arsenic, prevent pre-eclampsia and premature birth. In adult women who have entered the menopausal period, with significant physiological and hormonal changes, probiotics have a protective function, reducing the risk of contracting vaginal infections but also modulating effect on the immune system. It is worth noting that clinical trials with animals indicate that other diseases could be prevented such as osteoporosis. Even so, analytical methods need improving and studies standardized to ensure these alleged benefits of probiotics become a reality with all the necessary medical guarantees.

Keywords: Probiotics; *Bifidobacterium*; *Lactobacilli*; vaginosis; gynecology; vaginal microbiota; health; fertility; pregnancy; gestational diabetes, etc.



2. Resumen

Las investigaciones realizadas a lo largo de siglo XXI con alimentos y complementos probióticos demuestran que tienen efectos beneficiosos para la salud humana en varias partes del organismo, lo que ha supuesto un incremento en su consumo por parte de la población. Los probióticos son microorganismos vivos, principalmente *Bifidobacterium* y *Lactobacillus* que cuando son ingeridos favorecen la regeneración de la flora bacteriana natural y el tránsito intestinal. No obstante, actualmente numerosos ensayos clínicos están impulsando su aplicación en ginecología y obstetricia para reforzar la microbiota vaginal frente a infecciones vaginales. Además, su uso en cantidades adecuadas se traduce en un equilibrio de la flora vaginal a lo largo de la vida de la mujer. Se ha comprobado que la presencia en los genitales femeninos de ciertas cepas puede ayudar a la fertilidad e incluso contribuir al éxito de las técnicas de reproducción asistida. Durante el embarazo, se ha observado que la suplementación probiótica puede reducir la incidencia de la diabetes gestacional, la adsorción de metales pesados como el mercurio y arsénico, evitar la preeclampsia y el parto prematuro. En la mujer adulta que ha entrado en la etapa de la menopausia, con cambios fisiológicos y hormonales importantes, los probióticos tienen un efecto protector disminuyendo el riesgo de contraer infecciones vaginales pero también modulador del sistema inmune. También, los ensayos clínicos con animales indican que pueden prevenir otra enfermedad frecuente durante este período, la osteoporosis. Aun así, se necesita mejorar los métodos analíticos y estandarizar los estudios para que estos supuestos beneficios por parte de los probióticos sean una realidad con todas las garantías médicas.

Palabras clave: probióticos; *Bifidobacterium*; *Lactobacillus*; vaginosis; ginecología; microbiota vaginal; fertilidad; embarazo; diabetes gestacional, etc.



3. Introducción

Las propiedades beneficiosas de los probióticos son conocidas desde hace más de un siglo. En 1908, el microbiólogo ruso y premio Nobel Iliá Mechnikov sugirió que la ingesta de yogur con lactobacilos disminuía el número de bacterias productoras de toxinas en el intestino y contribuía a la longevidad. Sin embargo, no fue hasta el año 1965 cuando Lilly y Stiwell utilizaron el término probiótico, derivado del griego “pro-vida”, para describir cualquier sustancia u organismo que contribuyera a mantener el equilibrio intestinal de los animales [1]. La Organización Mundial de la Salud (OMS) define el término probiótico como microorganismos vivos que cuando son administrados en cantidad adecuada ejercen un efecto beneficioso sobre la salud del huésped, más allá de los inherentes a la nutrición básica, lo que ha provocado un incremento en su consumo en los últimos años [2].

Las industrias lácteas son las que más han notado la demanda de alimentos probióticos como yogures o leches fermentadas, que contengan cepas como *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* y *Streptococcus*. Aunque el yogur ha sido el probiótico por excelencia, existe una amplia variedad de alimentos naturales y elaborados con características probióticas en el mercado (Tabla 1) algunos menos conocidos y otros más de moda en nuestro país, como el kéfir cuyo consumo se está incrementando porque contiene hasta 30 cepas probióticas que, no sólo ayudan al tránsito intestinal y la recuperación de la microbiota, sino también por sus funciones antioxidantes, antitumorales, antimicrobianas e inmunomoduladores en el organismo [3]. Los prebióticos que, a diferencia de los anteriores, son fibras no fácilmente digeribles por el intestino (fructooligosacáridos e inulina), que modulan la composición y actividad de

la microbiota, aumentado la población de ciertas bacterias probióticas [4]. La combinación de probióticos y prebióticos es lo que se conoce como simbióticos, cuyo objetivo es poder beneficiarse de ambos [5]. Cabe destacar que, los probióticos forman parte también de la industria farmacéutica como coadyuvante en el tratamiento con antibióticos con una tasa de crecimiento económico del 65% en España hasta el 2019 [6].

Tabla 1.-Alimentos probióticos [7-11]

Alimentos probióticos naturales	
Alimentos	Principales cepas probióticas
Aceitunas	✓ <i>Lactobacillus rhmanosus</i> , <i>L. paracasei</i> y <i>L. pentosus</i> ✓ <i>Bifidobacterium bifidum</i> y <i>B. longum</i> .
Encurtidos: pepinillos, zanahorias, cebolletas, rábanos y otros vegetales conservados al menos 1 mes en salmuera	✓ <i>Lactobacillus brevis</i> , <i>L. plantarum</i> y <i>L. acidophilus</i> .

Continuación **Tabla 1**

Alimentos probióticos fermentados	
Alimentos	Principales cepas probióticas
Yogur natural	✓ <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>L. delbrueckii</i> subs. <i>bulgaricus</i> , <i>L. helveticus</i> y <i>L. lactis</i> . ✓ <i>Bifidobacterium</i> spp ✓ <i>Streptococcus thermophilus</i>
Queso	✓ <i>Lactobacillus acidophilus</i> <i>L. rhamnosus</i> y <i>L. lactis</i> spp <i>cremoris</i> . ✓ <i>Enterococcus faecalis</i> ✓ <i>Bifidobacterium</i> sp y <i>B. animalis</i>
Pan de masa madre	✓ <i>Lactobacillus lactis</i> y <i>L. brevis</i> ✓ <i>Saccharomyces cerevisiae</i>
Kéfir: fermentación con leche o agua	✓ <i>Lactobacillus</i> sp, <i>L. kefir</i> , <i>L. kefirianofaciens</i> , <i>L. harbinensis</i> , <i>L. plantarum</i> , <i>L. paracasei</i> , <i>L. helveticus</i> , etc. ✓ <i>Bifidobacterium bifidum</i> ✓ <i>Streptococcus thermophilus</i>
Kombucha: fermentación del té negro	✓ <i>Acetobacter xylinoides</i> y <i>A. ketogenum</i> ✓ <i>Gluconacetobacter kombuchae</i>
Tempeh: bebida soja fermentada	✓ <i>Lactobacillus plantarum</i>
Chucrut: fermentación de col blanca	✓ <i>Lactobacillus lactis</i>
Miso: fermentación de soja y arroz integral	✓ <i>Lactobacillus lactis</i>

Desde el punto de vista legal, los probióticos deben cumplir con el reglamento CE 178/2002 (artículo 14) relativo a la seguridad alimentaria, en el cual se especifica que deben ser seguros, es decir, no pueden incluir ningún microorganismo patógeno que comprometa la salud del consumidor. Asimismo, sólo pueden indicar en el etiquetado las declaraciones nutricionales y propiedades saludables recogidas en el CE 1924/2006 [12]. Hasta no hace mucho, según un dictamen de la EFSA (European Food Safety Authority), sólo en yogures o leche fermentada se podía emplear el término probiótico y declaraciones saludables como “ayudan a la digestión de la lactosa” en aquellos que contuvieran un mínimo de 10^8 ufc/g de *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus* y *Streptococcus thermophilus*. No obstante, la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN) ha aceptado desde principios de 2021, que se utilice la palabra probiótico en las etiquetas de otros alimentos y complementos alimenticios que contengan cepas probióticas no sólo de origen bacteriano, como las levaduras *Saccharomyces cerevisiae* y *S. boulardii* que destacan por impedir la adhesión de enterotoxinas en el intestino [5, 13].

La mayoría de las investigaciones se han centrado en el uso de los probióticos para el tratamiento de desórdenes gastrointestinales y favorecer el correcto equilibrio de la microbiota. Además, de sus funciones bactericidas, e inhibidor de toxinas, estimulan



inmunológicamente el sistema nervioso central, por lo que también se les asocia en el tratamiento del alzhéimer o el autismo. Sin embargo, actualmente aún se sabe poco de los probióticos y su efecto en la salud femenina. La suplementación probiótica en las mujeres puede administrarse por vía oral o vaginal [14] y su comercialización puede ser en tabletas u óvulos de acuerdo como se muestra en la [Tabla 2](#).

Tabla 2.- Ejemplos de probióticos vinculados con la salud femenina [15-18]

Probiótico	Cepas	Dosis	Función
Yogur natural	✓ <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>L. delbrueckii</i> sups. <i>bulgaricus</i> , <i>L. helveticus</i> y <i>L. lactis</i> .	(10 ⁶ -10 ⁹ ufc/día) 1-2 yogures diarios	Vía Oral: Protege y equilibra la flora intestinal, fortalecimiento de huesos, beneficios durante el embarazo...
	✓ <i>Bifidobacterium spp</i> ✓ <i>Streptococcus thermophilus</i>		Vía vaginal (medicina natural, sin evidencias científicas): regeneración de la flora vaginal y efecto preventivo frente infecciones recurrentes.
Íntimo oral (cápsulas)	✓ <i>L. reuteri</i> RC-14 ✓ <i>L. rhamnosus</i> GR-1 ✓ <i>L. rhamnosus</i> Lcr-35	10 ⁹ ufc/cap. 1-2 cápsulas/día	Tratamiento de infecciones vaginales y candidiasis
	✓ <i>L. salivarius</i> CECT5713	10 ⁹ ufc/día 1 cápsula/día	Fertilidad y reproducción
Íntimo vaginal (óvulos)	✓ <i>L. rhamnosus</i> Lcr-35	10 ⁹ ufc/cap. 2 óvulos/día	Tratamiento de infecciones vaginales y candidiasis
	✓ <i>L. rhamnosus</i> PB01	10 ⁸ ufc/cap. 1 cápsula/día	Tratamiento vaginosis bacteriana
	✓ <i>L. gasseri</i> EB01	10 ⁹ ufc/cap. 1 cápsula/día	Osteoporosis durante la menopausia
	✓ <i>L. rhamnosus</i> GR-1 ✓ <i>L. reuteri</i> RC-14	10 ⁹ ufc/óvulo. 1 óvulo/día	

4. Objetivos

En este trabajo se hará una revisión bibliográfica con la finalidad de ampliar el conocimiento sobre los probióticos y su efecto en la salud de la mujer a lo largo de su vida reproductiva. Se pretende hacer una búsqueda de diferentes ensayos clínicos y metaanálisis que aporten información actualizada sobre las investigaciones y evidencias científicas de los probióticos frente a enfermedades genitourinarias, la infertilidad, patologías gestacionales durante el embarazo y la osteoporosis.



5. Metodología

La revisión se llevó a cabo principalmente a través del punto Q, una herramienta de búsqueda de información de la Universidad de La Laguna que permite acceder a bases de datos, revistas y libros electrónicos adquiridos por la Universidad. Para la búsqueda selectiva se acotó un período de tiempo de 10 años, excepto alguno de especial interés, sólo se seleccionaron documentos de 2010 en adelante. Las palabras clave utilizadas fueron: probióticos, cepas probióticas, tratamientos probióticos, vaginosis bacteriana, *Candida albicans*, fertilidad y probióticos, probióticos-salud-mujer, embarazo-probióticos, probióticos en la diabetes gestacional, probióticos-menopausia, etc. Otros buscadores que también se emplearon fueron Google Scholar, Medline, SciFinder, Scopus y Dialnet. También se consultaron a nivel informativo algunas páginas web e informes de instituciones de relevancia como la EFSA, AESAN, Sociedad Española de Fertilidad, FIGO, etc. Toda la información recabada se seleccionó y clasificó en función del año de publicación, dando preferencia a lo más actual, y teniendo en cuenta siempre la vinculación de los probióticos con la salud de la mujer.

6. Resultados

Efectos de los probióticos en la salud de la mujer

Las mujeres experimentan desequilibrios en su microbiota vaginal que dan lugar a la aparición de vulvovaginitis. Generalmente, en mujeres sanas, la microbiota está dominada por *Lactobacillus*, capaces de metabolizar azúcares generando ácido láctico, impidiendo la colonización por otras bacterias. La flora vaginal puede verse afectada por múltiples factores como embarazo, actividad sexual, higiene íntima, tabaquismo, píldora anticonceptiva, estrés, alimentación, etc. por lo que muchos ginecólogos están recomendando a las mujeres la utilización de probióticos tanto para la prevención como el tratamiento de infecciones vaginales, así como para el refuerzo de la flora vaginal en su etapa reproductiva [19, 20].

6.1.-Probióticos en el tratamiento de patologías infecciosas vaginales

6.1.1.-Tipos de infecciones vaginales

- La vaginosis bacteriana (VB) es la infección más común en mujeres en edad fértil, que ocurre cuando se pierde el equilibrio entre los microorganismos que la colonizan y proliferan bacterias como *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae*,



Prevotella spp, *Mobiluncus* spp, etc., dando lugar a una reducción de lactobacilos en la vagina [14, 21] (Figura 1).

- La candidiasis vulvovaginal (CVV) es una infección ocasionada por hongos del género *Candida*, de los cuales *C. albicans* es el que se detecta más comúnmente (Figura 2). Es la segunda causa más frecuente de infección vaginal que, en muchos casos, suele ser recurrente, y afecta principalmente a mujeres entre 20 y 45 años [22]. A menudo, *C. albicans* suele cohabitar con lactobacilos en la microbiota vaginal porque suelen tolerar mayores concentraciones de ácido láctico que las bacterias patógenas [23].

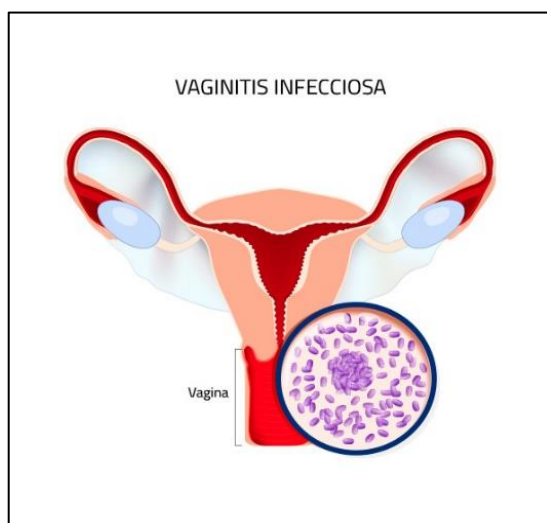


Figura 1.- Vaginosis bacteriana causada por *Gardnerella vaginalis*.

<https://ginecologovigo.com/ginecologia/infeccion-vaginal/>

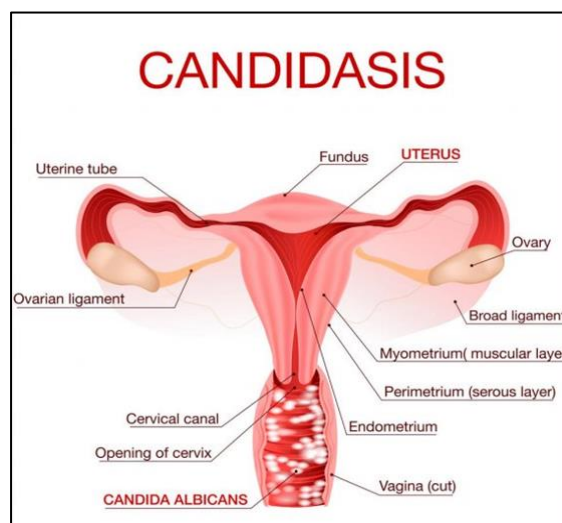


Figura 2.- Colonización por *Candida albicans* en la vagina

<https://sp.depositphotos.com/vector-images/candidiasis.html>

6.1.2.-Microbiota vaginal y mecanismos de acción de las cepas probióticas

Según Orleans et al., 2017 [24] las cepas de lactobacilos son las que han mostrado mejor eficacia frente a las infecciones vaginales. En la Figura 3, se muestran algunas de las más importantes y predominantes alcanzando una concentración $\geq 70\%$ en muestras de exudado vaginal [25]. Se ha demostrado que la cepa *L. rhamnosus* LCr35, aislada de la microbiota intestinal, es capaz de inhibir a patógenos como *G. vaginalis*, *Prevotella bivia* y *C. albicans* por su capacidad de adherirse a las células cervicovaginales, impidiendo su división celular y ejerciendo efecto bactericida [21]. Recientemente, *L. pentosus* CECT 7504, ha sido patentada en 2019 por el laboratorio Gynea como probiótico, por su capacidad de sobrevivir en altas concentraciones de agentes antimicóticos usados típicamente para el tratamiento de infecciones por *Candida*, permitiendo así su co-



administración; y una capacidad mejorada para acidificar el fluido vaginal, mostrando así un gran potencial para tratar la vaginosis bacteriana [26].

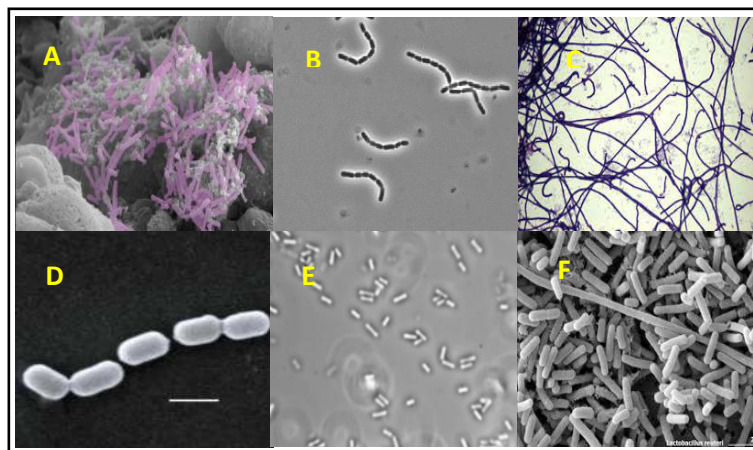


Figura 3.- Imágenes al microscopio de distintos lactobacillus en la microbiota vaginal. (A) *L. crispatus*; (B) *L. rhamnosus*; (C) *L. jensenii*; (D) *L. gasseri*; (E) *L. fermentum* y (F) *L. reuteri*.

Además de los lactobacilos, en la microbiota de una mujer sana se pueden encontrar gran variedad de microorganismos (Tabla 3), procedentes del hábitat intestinal [25, 27].

Tabla 3.- Microorganismos presentes en la vagina de mujeres sanas.

Grupo de microorganismos	Especies
Cocos y bacilos grampositivos anaerobios aerotolerantes	✓ <i>Lactobacillus</i> ✓ <i>Streptococcus</i>
Cocos y bacilos grampositivos anaerobios facultativos	✓ <i>Corynebacterium</i> ✓ <i>Gardnerella</i> ✓ <i>Staphylococcus epidermidis</i> ✓ <i>Bacteroides</i> ✓ <i>Prevotella</i>
Bacilos gramnegativos anaerobios facultativos	✓ <i>Escherichia</i> ✓ <i>Klebsiella</i> ✓ <i>Proteus</i>
Micoplasmas	✓ <i>Mycoplasma hominis</i> ✓ <i>Ureaplasma</i>
Bacilos y cocos grampositivos anaerobios estrictos	✓ <i>Atopobium</i> ✓ <i>Peptococcus</i> ✓ <i>Peptostreptococcus</i> ✓ <i>Clostridium</i> ✓ <i>Bifidobacterium</i> ✓ <i>Propionibacterium</i> ✓ <i>Eubacterium</i>

- **Nota:** *Clostridium-Eubacterium* y *Bacteroides-Prevotella* aparecen de forma esporádica en la vagina, lo que sugiere que **son transeúntes** más que colonizadores.



De forma general, los probióticos se pueden administrar por vía oral o vaginal y su acción en la mucosa vaginal se basa en los siguientes mecanismos (figura 4):

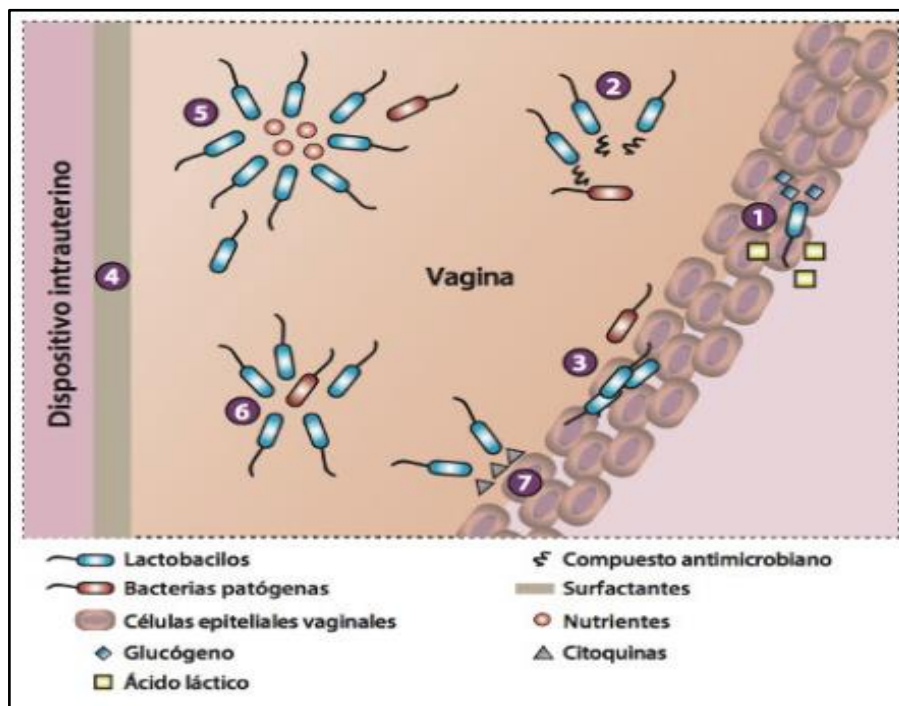


Figura 4.- Mecanismos de acción de los probióticos en la microbiota vaginal.

<https://www.nutergia.es/mas-acerca-de-los-probioticos-la-microbiota-vaginal/>

1. Producción de ácido láctico a partir del glucógeno.
2. **Producción de compuestos antimicrobianos** por lactobacilos vaginales como ácidos orgánicos que reducen el pH a 4-4,5, peróxido de hidrógeno y bacteriocinas (radicales hidroxilados tóxicos).
3. **Interferencia con la colonización**, evitando que los patógenos se adhieran al epitelio.
4. Producción de agentes tensioactivos que reducen la adherencia de patógenos a los soportes como catéteres o dispositivos intrauterinos.
5. Competencia por los recursos de nutrientes
6. **Coagregación con los agentes patógenos**. Algunos miembros de la microbiota se pegan a los organismos extraños e impiden su unión a la mucosa; al mismo tiempo, la vecindad de ambos aumenta la efectividad de los compuestos antimicrobianos producidos.
7. Modulación de una inmunidad local.

6.1.3.-Ensayos clínicos

Dado que la candidiasis y la vaginosis bacteriana son las dos infecciones más frecuentes entre las mujeres, ha despertado el interés de los ginecólogos por estudiar el efecto de los probióticos para combatirlos y recuperar la microbiota vaginal. En las **Tablas 4 y 5** se muestra una recopilación de algunos de ensayos y estudios experimentales realizados a partir del año 2010



Tabla 4.- Estudios clínicos y experimentales que evidencian la eficacia de los probióticos sobre la vaginosis bacteriana (VB).

	Autor	Diseño	Metodología-Tratamiento	Resultados
Vaginosis bacteriana (VB)	Marcone 2010 [28]	Comparativo de grupos sin placebo. 49 mujeres con VB	-Metronidazol VO 500 mg/12hx7d -Idem+ LR 1/semx6m.	Reducción de recurrencias con microbiota normal a los 6 y 12 meses.
	Rossi 2010 [29]	Abierto sin grupo de control. 40 mujeres con VB	LR 1/dx6d + 2/semx2m + 1/sem hasta 24 meses.	Reducción del pH a los 12 y 24 meses. Reducción de síntomas.
	Larsson 2011 [30]	Comparativo de grupos sin placebo. 63 mujeres con VB	Clindamicina 300m/d VO + crema 2% ^x 7d + Lactobacilos (diferentes cepas) 1/dx5d + metronidazol crema y lactobacilos 5d/m tras 2ª y 3ª menstruación.	Aumento tasas de curación y reduce recurrencias sin diferencias entre cepas.
	Bertuccini 2017 [31]	Ensayos co-cultivo in vitro	Acción individual y combinada del <i>L. rhamnosus</i> HN001 y <i>L. acidophilus</i> GLA-14 frente a: <i>S. aureus</i> , <i>E.coli</i> , <i>G. vaginalis</i> y <i>A. vaginae</i>	La combinación probiótica elimina antes el patógeno con inóculos (10^6 - 10^7 ufc/ml) aunque los dos tienen buena actividad individualmente
	Chambi 2018 [32]	Ensayos co-cultivo Mujeres bolivianas en edad fértil con VB	Comparativa resistencia de <i>G. vaginalis</i> frente a antibióticos y <i>L. casei</i> sp. <i>rhamnosus</i> LCR35 in vitro	Dosis LCR35 ($6 \cdot 10^8$ ufc/ml) + metronidazol reduce completamente <i>G.vaginalis</i> en 18h
	Lau 2018 [33]	Ensayo piloto, aleatorio, doble ciego con 36 mujeres con VB y ciclos menstruales regulares	Metronidazol oral (2x500mg/día) durante 1 sem. + 125 g Verum (yogurt líquido con múltiples cepas probióticas) x 2 veces al día Metronidazol+Placebo: 125ml leche acidificada	Tras 4 semanas, ninguna paciente del grupo verum tenía VB. Mejora clínica de los síntomas y flora vaginal normal. El grupo placebo se curó, pero su flora vaginal estaba totalmente recuperada
	Wijgert 2019 [34]	Ensayo clínico 68 mujeres no embarazadas con VIH negativa con VB, 2 grupos control	Metronidazol +Ecologic Femi cápsulas vaginales (Mezcla <i>Lactobacillus</i> + <i>Bifidobacterium</i>) x 2 meses Metronidazol+ Gynophilus cápsulas vaginales (<i>L. rhamnosus</i> 35) x 2 meses	Menor incidencia de VB en mujeres tratadas con Metronidazol+Ecologic Femi. Las cepas probióticas desaparecen en vagina tras dejar el tratamiento
	Li 2020 [35]	Ensayo co-cultivo 140 mujeres premenopáusicas con VB	Aislamiento de cepas de <i>G. vaginalis</i> y <i>lactobacillus</i> de muestras vaginales y sometidas a pruebas de resistencia a antibióticos (diferentes dosis de metronidazol y clindamicina)	Misma eficacia antibiótica frente a <i>G. vaginalis</i> aunque los lactobacilos son más resistentes a metronidazol. Prolongar el tratamiento con <i>lactobacillus</i> 5-7 días después de la clindamicina



Tabla 5.- Estudios clínicos que evidencian la eficacia de los probióticos en la prevención/tratamiento de la vulvovaginitis por candida (CVV).

Vulvovaginitis por candida (CVV)	Autor	Diseño	Metodología-Tratamiento	Resultados
	Ehrström 2010 [36]	Abierto, control de placebo y doble ciego. 95 mujeres no recurrentes	<i>L. gasseri</i> LN40, <i>L. fermentum</i> LN99, <i>L. casei subsp.</i> LR LN113 y <i>P. acidilactici</i> LN23 en cápsulas vaginales tras tratamiento convencional 5 días	Mejoría sintomática. Reducción de recurrencias.
	Murina 2014 [37]	Abierto 58 mujeres con CVVR	200 mg de fluconazol oral + LF LF10 y <i>L. acidophilus</i> LA02 en tabletas de liberación lenta 10 días en pauta alterna. Y luego 1 vez/sem x 10 semanas. Seguimiento 7 meses.	Disminución de las recurrencias.
	De seta 2014 [38]	Retrospectivo 89 mujeres con CVVR	<i>L. plantarum</i> P17630 durante 6 días y luego 1 vez/sem durante 4 semanas, vía vaginal.	Mejoría sintomática y del pH.
	Kovachev 2015 [39]	Abierto 436 mujeres no recurrentes	<i>L. acidophilus</i> , LR, <i>Streptococcus thermophilus</i> y <i>L. delbrueckii subsp. bulgaricus</i> . 10 días tras tratamiento convencional, vía vaginal	Mejora clínica y microbiológica
	Palacios 2016 [40]	Abierto, control de placebo y doble ciego. 33 mujeres con CVVR	1 comprimido 3 días/sem en días alternos durante 2 meses, bien de placebo, bien de <i>L. plantarum</i> I1001.	Menor número de recidivas.
	Davar 2016 [41]	Ensayo clínico aleatorio, doble ciego, con control de placebo 59 mujeres con CVVR	Fluconazol oral+ <i>Lactobacillus acidophilus</i> durante 6 meses por vía vaginal	Menor recurrencia de CVVR en el grupo tratado con <i>L. acidophilus</i> en un 35.5%
	Xie 2017 [42]	Metaanálisis: 10 ensayos con 1656 mujeres no embarazadas con CVV	Fluconazol oral+ probióticos Fenticonazol (antifúngico) Clotrimazol oral+ probióticos	Los probióticos como coadyuvante a fármacos fúngicos aumenta >10% la tasa de curación clínica CVVR a corto plazo (10 días)
	Palacios 2020 [43]	Abierto y prospectivo 18 mujeres con CVVR aguda	500 mg clotrimazol+10 óvulos/mes x 3 meses de <i>L. gasseri</i> EB01 + <i>L. rhamnosus</i> PB01	A los 3 meses, el 77,8% de las mujeres no tenía candida, a los 6 meses, el 89% y 12 meses, 83,4%.



Hay que destacar que la Asociación Británica para la Salud Sexual y el VIH (BASHH), tras revisar el estudio sistemático de Wijgert y Vercuijs en 2019, relacionado con el efecto de 22 probióticos diferentes con el mismo principio activo, el lactobacilo, sugiere que su aplicación es más efectiva para la vaginosis bacteriana que para la candidiasis [23]. Un metaanálisis realizado por Wang Z. et al., 2019 [44] tras el análisis de 10 ensayos clínicos aleatorios cegados en el que intervinieron 2321 pacientes concluyen que los probióticos serían seguros y podrían tener un efecto positivo a corto plazo (1-2 semanas) y mucho más beneficioso al cabo de 8 semanas si se utilizan como tratamiento único contra la VB. Tidbury et al., 2020 [20] también indica que los lactobacilos pueden resultar eficaces en el tratamiento de la VB sin antibióticos, tras la aplicación de cápsulas de lactobacilos y estriol, estimulante de la producción de glucógeno, fuente de nutrición para la permanencia de los lactobacilos en la vagina.

6.2.-Probióticos en la etapa reproductiva de la mujer

El ecosistema vaginal es complejo y hormonodependiente. Está compuesta preferentemente por lactobacilos: *Lactobacillus crispatus*, *L. jensenii*, *L. gasseri*, *L. iners*, *L. salivarius* y *L. vaginalis*. Con menor frecuencia y colonizadores del tubo digestivo: *L. rhamnosus*, *L. casei* y *L. plantarum* [45]. La flora vaginal sufre una serie de cambios en función de los niveles de estrógenos (Figura 5). Los lactobacilos juegan un papel fundamental en el equilibrio de este ecosistema y por ello los probióticos representan una terapia potencial en la restitución de la flora normal y contribuir en el control de la disbiosis [46].




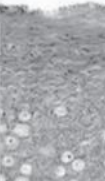
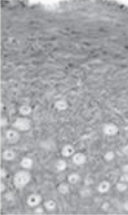

	NEONATA	1 MES	PUBERTAD	MADUREZ SEXUAL	EMBARAZO	MENOPAUSIA
ESTRÓGENOS	++	-	+	++	+++	-
EPITELIO						
GLUCÓGENO	+	-	- +	+	++	-
pH	4-5	7	7-5	4-5	3,5-4,5	6-7
MICROBIOTA	Estéril <i>Lactobacillus</i>	Escaso	Mixto	<i>Lactobacillus</i>	<i>Lactobacillus</i>	Mixto

Figura 5.- Evolución de la microbiota vaginal con la edad de la mujer. Durante la gestación los fetos reciben los estímulos de las hormonas maternas a través de la placenta por lo que el recién nacido tendrá su vagina colonizada por lactobacilos. Durante la infancia, la mucosa de la vagina es fina y poco húmeda en la que escasean los nutrientes, por lo que la microbiota es escasa. En la



pubertad, se inicia la producción de estrógenos que provoca el incremento del espesor del epitelio vaginal y la secreción del exudado rico en nutrientes, que facilita la colonización por lactobacilos. El embarazo induce una cierta inmunosupresión para evitar el rechazo del embrión o feto, el aumento de lactobacilos ejerce de barrera frente a patógenos vaginales o perinatales. En la menopausia, se interrumpe el ciclo estrogénico, menor exudado vaginal y nutrientes disponibles, lo que implica una reducción de la concentración de lactobacilos [46].

6.2.1.-Fertilidad y disbiosis vaginal

Los probióticos pueden mejorar la reproducción natural dado que la fertilidad de las mujeres está condicionada principalmente por desequilibrios en la flora vaginal, pues así lo indican investigaciones recientes por Campisciano et al.,2017 [47] y Fernández L. et al., 2021 [17]. Concretamente, han observado en el cuello cervicovaginal de mujeres con insuficiencia reproductiva y abortos repetidos, niveles de lactobacilos menores que en las mujeres fértiles sanas. Así pues, el tratamiento con el probiótico *Ligilactobacillus salivarius* CECT5713 en las mujeres infértiles ha incrementado la tasa de éxito de embarazo en un 56%. Dicha cepa mostró fuerte adhesión por las células epiteliales y actividad antimicrobiana inhibidora por coagregación contra *G. vaginalis*, *C. albicans* y otros patógenos. No obstante, cabe señalar que no todas las cepas de lactobacilos son válidas para ayudar a la fertilidad pues una abundancia alta de *L. crispatus* ($\geq 60\%$) en la vagina disminuye las posibilidades de las mujeres de quedar embarazadas en un 33% [45].

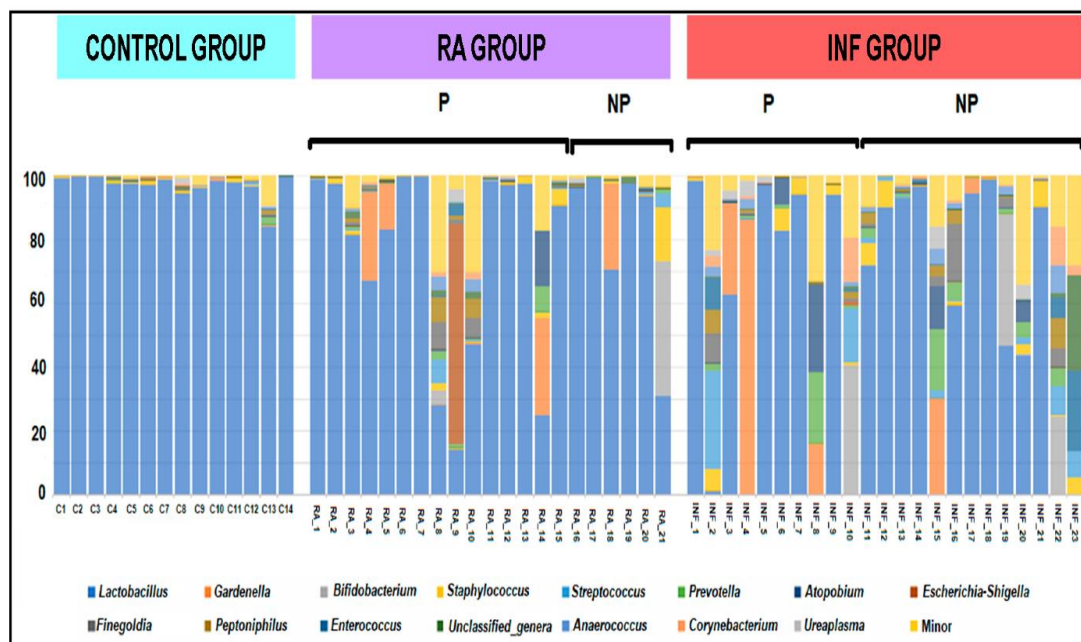


Figura 6.- Abundancia relativa de los géneros bacterianos predominantes en muestras vaginales de mujeres fértiles sanas (grupo de control C), mujeres con abortos repetidos (RA) y mujeres con infertilidad de origen desconocido (INF). P representa el grupo de mujeres que quedaron embarazadas después de tratamiento con *L. salivarius* CECT5713 y NP aquellas mujeres que no lo lograron [17].



Siguiendo esta línea de investigación con el *L. salivarius*, en España dos compañías con sede en O. Porriño (Galicia) han patentado otra cepa probiótica que puede contribuir a la fertilidad. Se trata del *L. salivarius* PS11610, cuya ingesta oral en mujeres redujo el nivel de desequilibrio en la flora genital en un 62,5% [48]. Parece que la mejora en la salud genital permitió incrementar, en más del doble, el éxito de parto en técnicas fecundativas in vitro, según un informe de la Sociedad Española de Fertilidad [49]. No obstante, actualmente, se desconoce si los probióticos además de mejorar la disbiosis vaginal pueden contribuir a la implantación del embrión. No se han encontrado estudios científicos más recientes que vinculen la reproducción asistida con los probióticos.

6.2.2.-Embarazo y lactancia

Hoy en día se están realizando numerosos estudios con probióticos tanto en mujeres embarazadas sanas como en aquellas a las que se les ha diagnosticado alguna enfermedad. Durante el tercer trimestre de gestación, la mujer suele padecer desequilibrios en su flora vaginal y microbioma placentario dando lugar a procesos inflamatorios, preeclampsia y parto prematuro. Para contrarrestar este efecto y con el fin de proteger a la futura madre y bebé, algunos ginecólogos están proponiendo a sus pacientes una suplementación probiótica basada en *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* [50].

a) Tratamiento con probióticos en embarazadas sin patologías previas

En embarazadas sanas, la suplementación con probióticos no ha reportado efectos positivos relevantes demostrables sobre los cambios fisiológicos (talla, peso, IMC,...) durante la gestación o el estado de ánimo de las futuras mamás (estrés y depresión) [51], pero sí en lactantes. Mantaring et al. (2018) han encontrado que los probióticos postparto, además de reforzar la flora intestinal de los bebés, se relacionan con un incremento de su peso medio en el primer año de vida [52].

Por otro lado, en un estudio de cohorte en el que participaron 60 mujeres embarazadas durante los dos últimos trimestres antes del parto y 44 niños en edad escolar, se ha observado que la administración de yogur probiótico con $4 \cdot 10^8$ ufc/g de la cepa *L. rhamnosus* GR-1 puede tener una función protectora frente a la captación de metales pesados como el mercurio y arsénico, eliminando sus severas y nocivas consecuencias en el desarrollo neurológico del feto [53]. En la [Tabla 6](#), se observa que el tratamiento con probióticos en embarazadas a largo plazo reduce la absorción de mercurio (3.2 nmol/l; $p=0.035$) y arsénico (2.3 nmol/l; $p=0.011$), pero no tanto en niños. En contraposición, los niveles de plomo y cadmio se mantienen prácticamente sin cambios significativos en ambos grupos.



Tabla 6.- Concentraciones en sangre de metales en los grupos estudiados según tratamiento [53].

Study group and metal analyzed	Controls						Probiotic treated						Between-group comparisons			
	Metal concn			Data analysis			Metal concn			Data analysis						
	Enrollment	Follow-up	Difference	P value ^a	95% CI	Responder rate (%) ^c	Enrollment	Follow-up	Difference	P value ^a	95% CI	Responder rate (%) ^c	Difference (Prob-Con) ^d	P value ^e	95% CI	
SAC	(n = 17)						(n = 18)									
Lead (μg/liter)	48.6 ± 16.1 ^a	49.7 ± 21.8	1.1	0.79	-7.7 to 10.01	53	46.3 ± 16.7	47.3 ± 15.8	1.0	0.41	-1.6 to 3.6	35	-0.1	0.98	-9.0 to 8.8	
Mercury (nmol/liter)	8.9 ± 2.8	9.4 ± 3.5	0.5	0.52	-1.1 to 2.1	29	10.3 ± 7.5	9.7 ± 4.9	-0.6	0.51	-2.6 to 1.3	44	-1.1	0.36	-3.6 to 1.4	
Cadmium (nmol/liter)	1.4 ± 1.1	1.3 ± 1.2	-0.1	0.58	-0.27 to 0.12	13	1.2 ± 0.4	1.1 ± 0.6	-0.1	0.43	-0.37 to 0.17	22	0	0.79	-0.29 to 0.37	
Arsenic (nmol/liter)	6.1 ± 2.3	6.3 ± 2.9	0.2	0.78	-1.5 to 1.9	35	6.7 ± 2.2	6.3 ± 2.3	-0.4	0.41	-1.6 to 0.67	44	-0.6	0.49	-2.6 to 1.3	
PW	(n = 12)						(n = 12)									
Lead (μg/liter)	25 ± 9.0	34 ± 13	9	0.011	2.4 to 15	8	20 ± 9.7	33 ± 19	13	0.0013	6.1 to 19	0	0.04	0.35	-4.6 to 12	
Mercury (nmol/liter)	8.2 ± 3.5	11 ± 2.5	2.8	0.042	0.12 to 5.6	25	9.4 ± 2.7	9.0 ± 2.5	-0.4	0.60	-2.1 to 1.2	50	-3.2	0.035	-6.32 to -0.2	
Cadmium (nmol/liter)	1.2 ± 0.59	1.3 ± 0.46	0.1	0.57	-0.21 to 0.37	8	1.1 ± 0.65	1.4 ± 0.90	0.3	0.017	0.080 to 0.70	0	0.2	0.13	-0.092 to 0.69	
Arsenic (nmol/liter)	2.4 ± 1.5	4.9 ± 2.5	2.5	0.0032	1.0 to 3.9	0	3.5 ± 1.7	3.7 ± 1.1	0.2	0.68	-0.85 to 1.3	33	-2.3	0.011	-4.0 to -0.57	

^a Values are means ± SD.

^b A paired *t* test was used for within-group comparisons.

^c Responders were defined as persons who showed a decrease in blood metal levels over the study period.

^d Prob-Con (used for the between-group comparisons) stands for difference between probiotic and control (i.e., probiotic minus control).

^e A *t* test was used for between-group comparisons.

(SAC=School Aged Children), grupo de niños en edad escolar (6-11 años) y (PW=Pregnant Women), mujeres embarazadas (20-39 años)

b) Tratamiento con probióticos en embarazadas con patologías previas

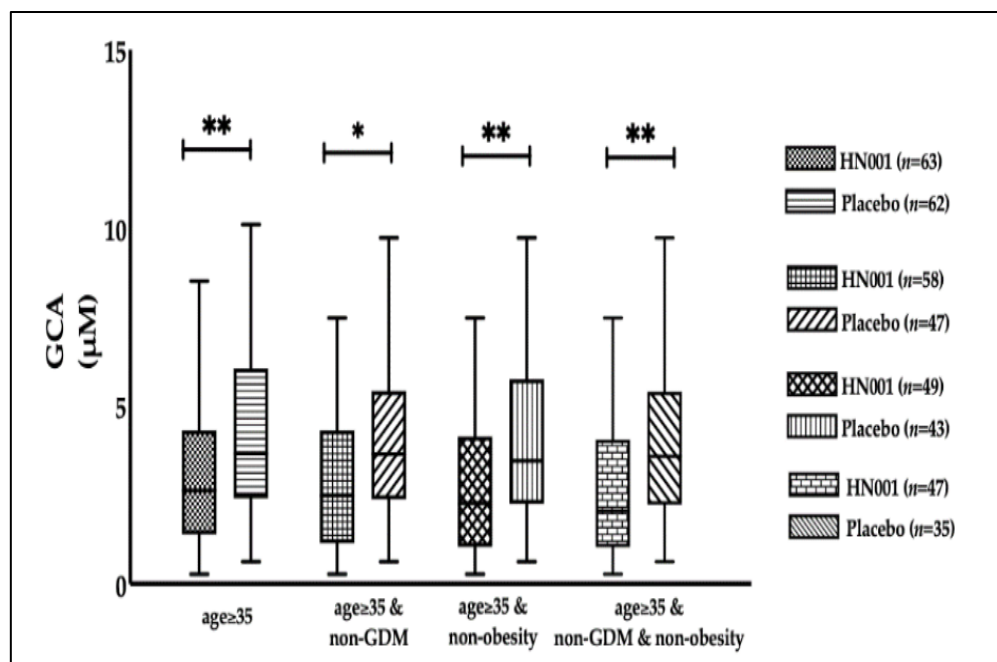
• Diabetes mellitus gestacional y obesidad

La diabetes mellitus gestacional (DMG) es una enfermedad cada vez más frecuente entre las embarazadas, que aumenta el riesgo de obesidad y las posibilidades de padecer diabetes tipo 2 tanto en la madre como en el hijo. Una revisión de ensayos clínicos ha indicado que la suplementación con probióticos desde el primer trimestre del embarazo contribuye a reducir el riesgo de (DMG) del 34 al 13% sin afectar el índice de masa corporal y, además, mejora los niveles de insulina sérica [54].

Por otra parte, un metaanálisis con 432 embarazadas entre 14 y 16 semanas de gestación llevado a cabo en Nueva Zelanda por Chen Y. et al. (2021) [55], ha demostrado que la suplementación probiótica con 6·10⁹ ufc de *L.rhamnosus* HN001 reduce la incidencia de DMG y ligeramente la cantidad de ácidos biliares conjugados primarios en función de la edad materna (> 35 años) y la obesidad. Sin embargo, al centrarse en los resultados analíticos relativos a los ácidos biliares conjugados secundarios, derivados de la glicina y taurina, observaron descensos en los niveles de ácido glicólico (del inglés GCA) y taurodesoxicólico (del inglés TDCA) en ayunas en todos los grupos de edad, pero con mayor importancia en las mujeres mayores con sobrepeso que padecían DMG (Figura 6).



6A



6B

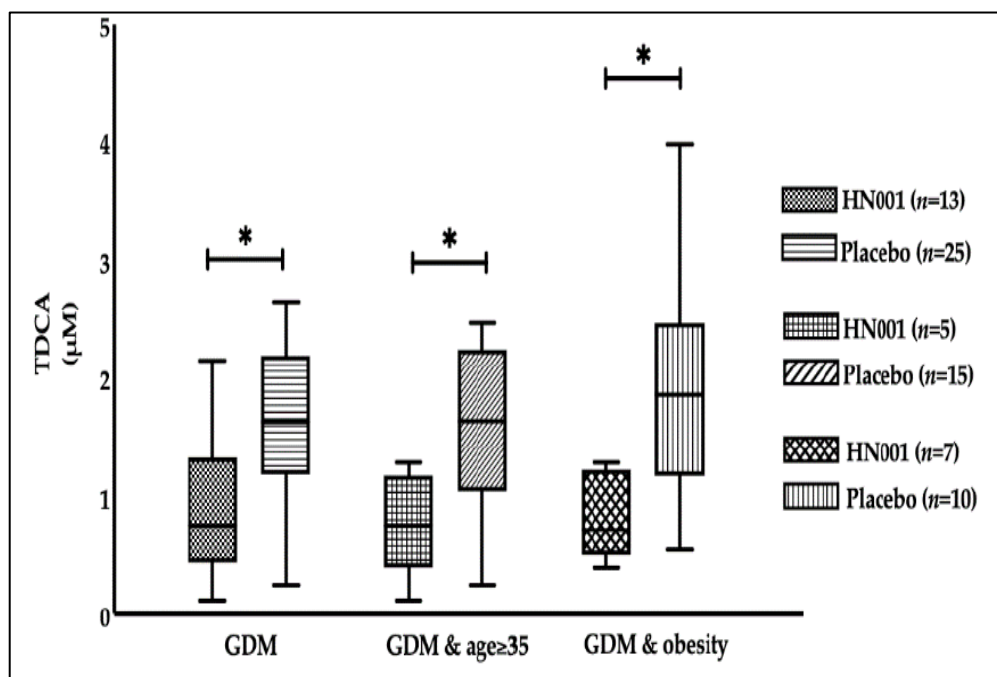


Figura 6.- Niveles de ácidos glicólico (GCA) (6A) y taurodesoxicólico (TDCA) (6B) en ayunas en embarazadas suplementadas con *L. rhamnosus* HN001 o placebo, con diabetes gestacional y obesidad [55].



- **Preeclampsia**

La preeclampsia es una enfermedad con una prevalencia del 10% en los embarazos a nivel mundial. Normalmente, se detecta en primerizas en la semana 20, durante el parto o en las 2 semanas posteriores a éste. Se caracteriza por una respuesta anómala y exagerada del organismo de la madre ante la placenta. El cuerpo la considera como un tejido extraño y produce una respuesta inflamatoria e inmunológica. Se diagnostica por la presencia de hipertensión arterial en la gestación y proteínas en la orina. Normalmente transcurre de forma asintomática hasta que aparecen los síntomas y en algunos casos, las complicaciones de esta enfermedad pueden ser graves para la madre y para el neonato pudiendo causar parto prematuro (antes de la semana 37) y discapacidad en los recién nacidos [56].

Actualmente, no se encuentran muchas referencias bibliográficas respecto a esta enfermedad y los probióticos. Destaca un estudio de cohorte noruego (MoBa) que evaluó si la ingesta de leche probiótica antes del embarazo, durante las primeras etapas de gestación y la fase final podía influir en la aparición de preeclampsia y el parto prematuro. Se utilizaron datos de 33399 embarazos, de los cuales el 5,3% diagnosticados de preeclampsia. Se observó que las mujeres que consumieron leche probiótica durante el embarazo tuvieron un menor riesgo de parto prematuro en comparación con aquellas que no consumieron este tipo de leche reduciendo la enfermedad en el 20% de los casos [57].

6.2.3.-Probióticos en la menopausia

La menopausia comprende una etapa fisiológica de la mujer en la que se producen numerosos cambios, entre ellos se ve reducida la producción de estrógenos que afectan a las funcionalidades vaginales, siendo más susceptibles a las infecciones.

Un estudio cruzado y doble ciego de Bisanz J.E. et al., 2014, evaluó a 14 mujeres sanas posmenopáusicas para conocer el resultado a corto plazo (3 días) de un tratamiento probiótico administrado por vía vaginal sobre la puntuación de Nugent, indicativo del grado de infección bacteriana, y la flora vaginal en general. Se usaron las cepas *L. rhamosus* GR-1 y *L. reuteri* RC-14 en cantidades iguales de $2.5 \cdot 10^9$ ufc. La administración de estos probióticos dio lugar a un aumento temporal en la proporción relativa de *Lactobacillus* en la vagina (Figura 7A), y, en consecuencia, un descenso en la presencia de *Gardnerella* (Figura 7B) [18]. De igual modo, en la Figura 8 se observa cómo las muestras vaginales analizadas, denotan un incremento de lactobacilos justamente cuando se suministran probióticos en lugar de placebo.



Probióticos y su efecto en la salud humana

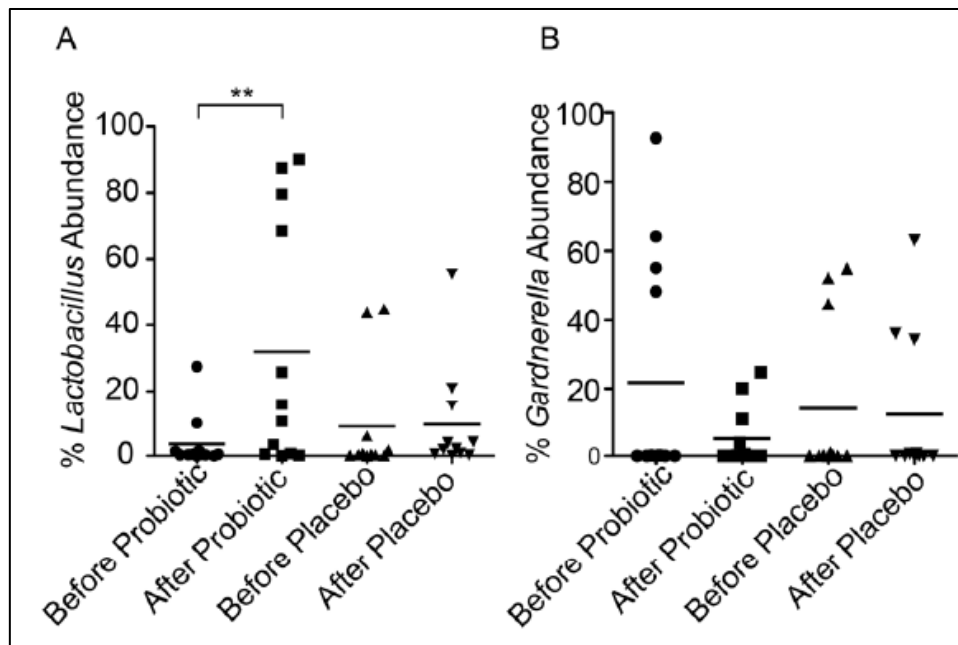


Figura 7.- Abundancias relativas de *Lactobacillus* (A) y *Gardnerella* (B) observadas a los 3 días. [18]

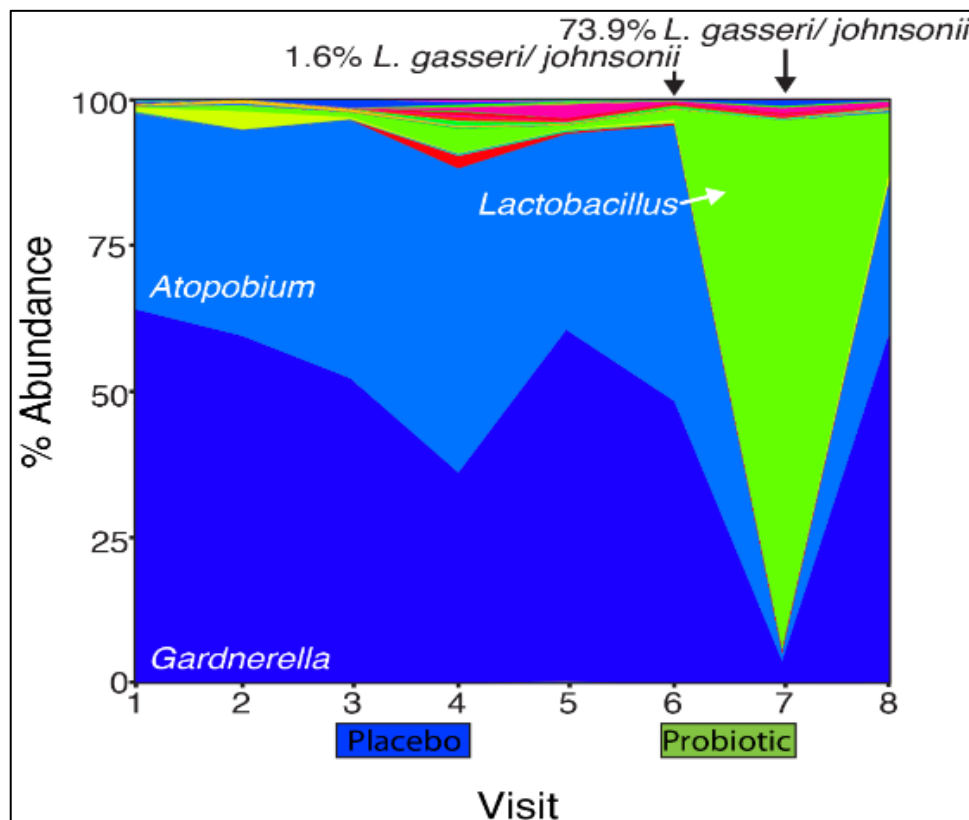


Figura 8.- Cepas bacterianas predominantes en vagina en función del tratamiento aplicado durante las visitas ginecológicas [18].



La osteoporosis es otro de las consecuencias de la menopausia, derivada de deficiencia de estrógenos. Un ensayo con ratas ovariectomizadas (OVX) que imitan estas condiciones se les administró *Bifidobacterium longum* durante 16 semanas, administrando dosis de 1 ml (10^8 - 10^9 ufc/ml), 2 veces al día, para estudiar su efecto sobre la estructura ósea. La suplementación con *B. longum* aumentó la osteocalcina sérica y los osteoblastos, así como la expresión de los genes Sparc y Bpm-2 que están directamente relacionados desarrollo de la masa ósea [58]. En 2018, la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO), notifica el ensayo realizado por la Universidad de Gotemburgo en el que un grupo de mujeres con una edad media de 76 años, ingirieron durante un año *Lactobacillus reuteri* 6475 y placebo. El resultado fue que las mujeres suplementadas perdieron un 50% menos de densidad ósea en las piernas [59].

7. Conclusiones

- ✓ Se requieren ensayos clínicos con períodos de seguimientos mayores pero las revisiones sistemáticas indican que los probióticos tienen un efecto preventivo y curativo mayor en la vaginosis bacteriana que para la candidiasis.
- ✓ Los probióticos administrados en las cantidades adecuadas pueden equilibrar los desajustes en la flora vaginal a lo largo de la vida de la mujer.
- ✓ La ingesta de probióticos parece favorecer la fertilidad y la consecución del embarazo. Sin embargo, aún es necesario ampliar los ensayos clínicos con mayor número de mujeres y determinadas cepas y su contribución a la reproducción asistida.
- ✓ El *Lactobacillus rhamnosus* disminuye la captación de mercurio y arsénico durante el embarazo.
- ✓ Se requieren más estudios en embarazadas con diabetes gestacional para tener resultados más fiables, aunque ya se observa que cepas como *L. rhamnosus* dan lugar a una menor incidencia de esta enfermedad sin afectar el peso de la mujer.
- ✓ Las mujeres con DMG que consumen probióticos manifiestan niveles de ácidos biliares secundarios más bajos.
- ✓ La ingesta de probióticos puede reducir la preeclampsia durante el embarazo.
- ✓ Durante la menopausia, la administración de probióticos ayuda y mejora la calidad de la microbiota, aumentando la concentración de lactobacilos en la vagina.
- ✓ Los ensayos en ratones y en un grupo de ancianas reflejan que los probióticos tienen un efecto positivo contra la osteoporosis.



8. Bibliografía

- [1] R. T. Carnicé, «PROBIÓTICOS EN NUTRICIÓN INFANTIL. Probióticos. concepto y mecanismos de acción,» vol. 4, nº 1, p. 30, abril 2006.
- [2] G. Oliveira y I. G. Molero, «Actualización de probióticos, prebióticos y simbióticos en nutrición clínica,» *Endocrinología y Nutrición*, vol. 07, nº 006, pp. 482-494, 2016.
- [3] «LOS 7 BENEFICIOS DEL KEFIR E INFORMACIÓN NUTRICIONAL,» 16 abril 2019. [En línea]. Available: <https://lactosa.org/los-7-beneficios-del-kefir/>. [Último acceso: 21 marzo 2021].
- [4] M. Mañosa, «¿Qué son los probióticos? tipos de fibra y sus beneficios,» 2018. [En línea]. Available: <https://www.lactoflora.es/prebioticos-que-son-tipos-de-fibra-y-sus-beneficios/>. [Último acceso: 20 marzo 2021].
- [5] A. M. García, M. N. Velázquez y J. B. Penié, «Microbiota, probióticos, prebióticos y simbióticos,» *Artículo de revisión*, p. 21, 2016.
- [6] G. Cachero, «Bacterias que alimentan la creciente industria de los probióticos,» EL PAÍS, 30 diciembre 2020. [En línea]. Available: <https://elpais.com/economia/2020-12-30/bacterias-que-alimentan-la-creciente-industria-de-los-probioticos.html>. [Último acceso: 20 marzo 2021].
- [7] C. N. D. Ricerche, «Aceitunas de mesa que contienen microorganismos probióticos». España Patente ES2329800T3, 2007.
- [8] F. G. D. Oliveira, «Beneficios de probióticos caseros Kéfir y Kombucha: una revisión de literatura,» Santa Cruz do Sul, 2020.
- [9] J. C. Mirre, «Kéfir: el rey de los probióticos,» *Discovery Dsalud*, octubre 2012. [En línea]. Available: <https://www.dsalud.com/reportaje/kefir-el-rey-de-los-probioticos/>. [Último acceso: 17 abril 2021].
- [10] Komvida, «10 alimentos probióticos naturales para incluir en tu alimentación,» 19 febrero 2019. [En línea]. Available: <https://komvida.com/blogs/noticias/10-alimentos-probioticos-naturales-para-incluir-en-tu-alimentacion>. [Último acceso: 17 abril 2021].
- [11] «Miso,» Kensho, [En línea]. Available: <https://www.kenshosake.com/tipo-de-miso-kensho/>. [Último acceso: 17 abril 2021].
- [12] AESAN, «Probióticos en los alimentos,» Ministerio de consumo, Madrid, 2020.
- [13] «Uso del término "probiótico" en alimentos,» 5 enero 2021. [En línea]. Available: <https://www.ocu.org/alimentacion/comer-bien/noticias/probioticos>. [Último acceso: 20 marzo 2021].
- [14] E. Suárez, D. A. Beltrán, M. Daza, S. P. González y J. A. Guerra, «La microbiota vaginal: composición y efectos beneficiosos. Consenso sobre usos de los probióticos en Ginecología.»



- [15] N. F. Hospido, A. C. Cobas, P. R. López, A. C. Sáez y C. F. Sampayo, «Primera guía clínica basada en la evidencia médica para la suplementación con probióticos en la farmacia comunitaria española,» *Farmacéuticos Comunitarios*, vol. 9, nº 1, pp. 14-17, 2017.
- [16] R. A. P. Huertas, «Yogur en la salud humana,» *Lasallista de investigación*, vol. 9, nº 2, pp. 162-177, 2012.
- [17] L. Fernández, I. Castro, R. Arroyo, C. Alba y D. Beltrán, «Application of *Ligilactobacillus salivarius* CECT5713 to Achieve Term Pregnancies in Women with Repetitive Abortion or Infertility of Unknown Origin by Microbiological and Immunological Modulation of the Vaginal Ecosystem,» *Nutrients*, vol. 13, p. 162, 2021.
- [18] J. E. Bisanz, S. Seney, A. McMillan, R. Vongsa, D. Koenig, L. Wong, B. Dvoracek, G. B. Gloor, M. Sumarah, B. Ford, D. Herman, J. P. Burton y G. Reid, «A systems biology approach investigating the effect of probiotics on the vaginal microbiome and host responses in a double blind, placebo-controlled clinical trial of post-menopausal women,» *PLOS ONE*, vol. 9, nº 8, p. 10, 2014.
- [19] C. Bleotu, D. Socolov, R. Stanculescu, R. Socolov, M. Anton y G. Anton, «Methods of investigation of human microbiome in obstetrics and gynecology,» *Rom Biotechnol Lett*, vol. 2, nº 24, pp. 344-353, 2019.
- [20] F. D. Tidbury, A. Langhart, S. Weidlinger y P. Stute, «Non-antibiotic treatment of bacterial vaginosis—a systematic review,» *Springer Nature*, vol. 303, pp. 37-45, 2020.
- [21] S. Coudeyras, G. Jugie, M. Vermerie y C. Forestier, «Adhesion of human Probiotic *Lactobacillus rhamnosus* cervical and vaginal cells and interaction with vaginosis-associated pathogens,» *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology*, p. 6, 2008.
- [22] A. Cassone, «Vulvovaginal *Candida albicans* infections: pathogenesis, immunity and vaccine prospects,» *International journal of obstetrics and gynecology*, vol. 122, nº 6, pp. 785-94, 2014.
- [23] J. V. d. Wijgert y M. Verwijs, «Lactobacilli-containing vaginal probiotics to cure or prevent bacterial or fungal vaginal dysbiosis: a systematic review and recommendations for future trial designs,» *International Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2019.
- [24] A. Santamaría Orleans, R. De la Iglesia Arnaez y C. Blanco-Soler Palacios-Pelletier, «Estudio PROBIT sobre la utilización de probióticos orales,» *Nutrición Clínica y Dieta Hospitalaria*, vol. 4, p. 60, 2017.
- [25] D. M. P. Abarca, «Infecciones cérvico vaginales y embarazo,» *Médica Clínica Los Condes*, vol. 6, nº 25, pp. 925-935.
- [26] J. E. Mazo y M. Á. L. Díaz, «Patentscope». Méjico Patente 368473, 2019.
- [27] A. Castro, M. González, J. J. Tarín y A. Cano, «Papel de los probióticos en Obstetricia y Ginecología,» *Nutrición Hospitalaria*, vol. 1, nº 31, pp. 26-30, 2015.



- [28] V. Marcone, G. Rocca, M. Lichtner y E. Calzolari, «Long-term vaginal administration of *Lactobacillus rhamnosus* as a complementary approach to management of bacterial vaginosis,» *International Federation of Gynecology and Obstetrics*, vol. 110, nº 3, pp. 223-6, 2010.
- [29] A. Rossi, T. Rossi, M. Bertini y G. Caccia, «The use of *Lactobacillus rhamnosus* in the therapy of bacterial vaginosis. Evaluation of clinical efficacy in a population of 40 women treated for 24 months,» *Archive of gynecology and obstetrics*, vol. 281, nº 6, pp. 1065-9, 2010.
- [30] P.-G. Larsson, E. Brandsborg, U. Forsum, S. Pendharkar, K. K. Andersen, S. Nasic, L. Hammarström y H. Marcotte, «Extended antimicrobial treatment of bacterial vaginosis combined with human lactobacilli to find the best treatment and minimize the risk of relapses,» *BMC Infectious Diseases*, vol. 11, p. 223, 2011.
- [31] L. Bertuccini, R. Russo, F. Iosi y F. Superti, «Effects of *Lactobacillus rhamnosus* and *Lactobacillus acidophilus* on bacterial vaginal pathogens,» *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*, vol. 30, nº 2, pp. 163-167, 2017.
- [32] F. C. Chiri, «Efecto antagonista probiótico contra *Gardnerella vaginalis*, aislada de muestras pertenecientes a mujeres con diagnóstico de Vaginosis Bacteriana, asistentes al Centro Departamental de Vigilancia Información y Referencia (CDVIR),» La Paz-Bolivia, 2018.
- [33] C. Laue, E. Papazova¹, A. Liesegang, A. Pannenbeckers, P. Arendarski, B. Linnerth, K. Domig y W. Kneifel, «Effect of a yoghurt drink containing *Lactobacillus* strains on bacterial vaginosis in women – a double-blind, randomised, controlled clinical pilot trial,» *Beneficial Microbes*, vol. 9, nº 1, pp. 35-50, 2018.
- [34] J. H. v. d. Wijgert, M. C. Verwijs, S. K. Agaba, C. Bronowski, L. Mwambarangwe, M. Uwineza, E. Lievens, A. Nivoliez, J. Ravel y A. C. Darby, «Intermittent *Lactobacilli*-containing Vaginal Probiotic or Metronidazole Use to Prevent Bacterial Vaginosis Recurrence: Safety and Preliminary Efficacy by Microscopy and Sequencing,» *MedRxiv*, 2019.
- [35] T. Li, F. Wang, Z. Zhang, X. Zong, H. Bai y Z. Liu, «Treatment of Bacterial Vaginosis: A Comparison of Metronidazole and Clindamycin on Human Anaerobic Bacteria and *Lactobacilli*,» *Research Square*, pp. 1-16, 2020.
- [36] S. Ehrström, K. Daroczy, E. Rylander, C. Samuelsson, U. Johannesson, B. Anzén y C. Pålsson, «Lactic acid bacteria colonization and clinical outcome after probiotic supplementation in conventionally treated bacterial vaginosis and vulvovaginal candidiasis,» *Microbes and Infection*, vol. 12, nº 10, pp. 691-9, 2010.
- [37] F. Murina, A. Graziottin, F. Vicariotto y F. D. Seta, «Can *Lactobacillus fermentum* LF10 and *Lactobacillus acidophilus* LA02 in a slow-release vaginal product be useful for prevention of recurrent vulvovaginal candidiasis?: A clinical study,» *Journal of clinical gastroenterology*, p. 48, 2014.
- [38] F. D. Seta, F. Parazzini, R. D. Leo, R. Banco, G. P. Maso, D. D. Santo, A. Sartore, G. Stabile, S. Inglese, M. Tonon y S. Restaino, «*Lactobacillus plantarum* P17630 for preventing Candida



- vaginitis recurrence: a retrospective comparative study,» *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*, vol. 182, pp. 136-9, 2014.
- [39] S. M. Kovachev y R. S. Vatcheva-Dobrevska, «Local Probiotic Therapy for Vaginal Candida albicans Infections,» *Probiotics and antimicrobial proteins*, vol. 7, nº 1, pp. 38-44, 2015.
- [40] S. Palacios, J. Espadaler, J. M. Fernández-Moya, C. Prieto y N. Salas, «Is it possible to prevent recurrent vulvovaginitis? The role of Lactobacillus plantarum I1001 (CECT7504),» *European journal of clinical microbiology and infections diseases*, vol. 35, nº 10, pp. 1701-8, 2016.
- [41] D. R. N. F. E. M, S. L y S. F. Bashiri Zadeh M, «Comparing the Recurrence of Vulvovaginal Candidiasis in Patients Undergoing Prophylactic Treatment with Probiotic and Placebo During the 6 Months,» *Probiotics Antimicrob Proteins*, vol. 8, nº 3, pp. 130-3, 2016.
- [42] H. Xie, D. Feng, D. Wei, L. Mei, H. Chen, X. Wang y F. Fang, «Probiotics for vulvovaginal candidiasis in non-pregnant women (Review),» *Cochrane Library*, p. 61, 2017.
- [43] P. S, R. M, B. S y L. M, «Estudio piloto para evaluar el impacto de un probiotico vaginal L gasseri (EB01™) y L rhamnosus (PB01™) sobre la recidiva de candidiasis vulvo-vaginal,» *Toko-Ginecología Práctica*, vol. 79, nº 4, pp. 203-210, 2020.
- [44] Z. Wang, Y. He y Y. Zheng, «Probiotics for the treatment of bacterial vaginosis: a meta-analysis,» *Journal of Enviromental Research and Public Health*, vol. 16, nº 20, p. 13, 2019.
- [45] M. T. H. Castro y V. L. Villaverde, «Microbiota del tracto genital femenino,» *Revista Iberoamericana de Fertilidad*, vol. 37, nº 2, p. 10, 2020.
- [46] G. Á. Calatayud, J. E. Suárez, J. M. R. Gómez y J. P. Moreno, «La microbiota en la mujer: aplicaciones clínicas de los probióticos,» *Nutrición hospitalaria*, vol. 32, nº 1, pp. 56-61, 2015.
- [47] G. Campisciano, F. Florian, A. D'Eustacchio, D. Stanković, G. Ricci, F. D. Seta y M. Comar, «Subclinical alteration of the cervical-vaginal microbiome in women with idiopathic infertility,» *Journal of Cellular Physiology*, vol. 232, nº 7, pp. 1681-1688, 2017.
- [48] M. Moralejo, «Zendal apuesta por un probiótico que sube la tasa de embarazos,» *La Voz de Galicia*, 5 Agosto 2020.
- [49] Sociedad Española de Fertilidad, «Informe Estadístico de Técnicas de Reproducción Asistida,» Madrid, 2017.
- [50] L. F. G. Arango, H. L. Barrett, L. K. Callaway y M. D. Nitert, «Probiotics and Pregnancy,» *Current Diabetes Report*, vol. 15, nº 1, p. 10, 2014.
- [51] P. D. Browne, A. C. Bolte, I. B. derVaart y C. d. Weerth, «Probiotics as a treatment for prenatal maternal anxiety and depression: a double-blind randomized pilot trial,» *Scientific Reports*, vol. 11, 2021.
- [52] J. Mantaring, J. Benyacoub, R. Destura, S. Pecquet, K. Vidal y S. Volger, «Effect of maternal supplement beverage with and without probiotics during pregnancy and lactation on



- maternal and infant health: a randomized controlled trial in the Philippines,» *BMC Pregnancy and Childbirth*, vol. 18, nº 1, p. 193, 2018.
- [53] J. E. Bisanz, M. K. Enos, J. R. Mwanga, J. Changalucha, J. P. Burton, G. B. Gloor y G. Reida, «Randomized Open-Label Pilot Study of the Influence of Probiotics and the Gut Microbiome on Toxic Metal Levels in Tanzanian Pregnant Women and School Children,» *mBio*, vol. 5, nº 5, 2014.
- [54] J. Zheng, Q. Feng, S. Zheng y X. Xiao, «The effects of probiotics supplementation on metabolic health in pregnant women: An evidence based meta-analysis,» *PLOS ONE*, vol. 13, nº 5, 2018.
- [55] Y. Chen, J. Lu, Kristin Wickens, T. Stanley, R. Maude, P. Stone, C. Barthow, J. Crane, E. A. Mitchell, F. Merien y R. Murphy, «Effect of lactobacillus rhamnosus probiotic in early pregnancy on plasma conjugated bile acids in a randomised controlled trial,» *Nutrients*, vol. 13, nº 1, p. 209, 2021.
- [56] K. H. Sánchez, «Preeclampsia,» *Revista Médica Sinergia*, vol. 3, nº 8, pp. 8-12, 2018.
- [57] M. Nordqvist, B. Jacobsson, A.-L. Brantsæter, R. Myhre, S. Nilsson y V. Sengpiel, «Timing of probiotic milk consumption during pregnancy and effects on the incidence of preeclampsia and preterm delivery: a prospective observational cohort study in Norway,» *British Medical Journal (BMJ Open)*, vol. 8, nº 1, p. 12, 2018.
- [58] K. Parvaneh, M. Ebrahimi, M. R. Sabran, G. Karimi, A. N. M. Hwei, S. Abdul-Majeed, Z. Ahmad, Z. Ibrahim y R. Jamaluddin, «Probiotics (Bifidobacterium longum) Increase Bone Mass Density and Upregulate Sparc and Bmp-2 Genes in Rats with Bone Loss Resulting from Ovariectomy,» *BioMed Research International*, vol. 9, nº 8, p. 10, 2015.
- [59] International Federation of Gynecology and Obstetrics, «FIGO the global voice for women's health,» 2018 junio 2018. [En línea]. Available: <https://www.figo.org/es/news/los-probioticos-reducen-los-niveles-de-osteoporosis-en-mujeres-mayores>. [Último acceso: 18 abril 2021].