

La microbiota vaginal: composición y efectos beneficiosos.

Consenso sobre usos de los probióticos en Ginecología.

Evaristo Suárez¹, David A. Beltrán², Manuel Daza³, Silvia P. González⁴, José A. Guerra⁵, Ana R. Jurado⁶, Dolores Ojeda⁴, Juan M. Rodríguez⁷

¹Área de Microbiología, Universidad de Oviedo. ²Centro de Diagnóstico Médico, Ayuntamiento de Madrid. ³Dpto de Ginecología, Hospital de Mérida. ⁴Gabinete Médico Velázquez, Madrid. ⁵Dpto. de Farmacología, Universidad de Alcalá de Henares. ⁶Dpto. de Salud Sexual, Hospital Xanit de Benalmádena. ⁷Dpto de Nutrición, Bromatología y Tecnología de Alimentos, Universidad Complutense, Madrid.

Resumen: Esta revisión tiene dos partes. La primera se dedica a los microorganismos que colonizan la cavidad vaginal durante las diferentes etapas de la vida de la mujer y se centra en las propiedades beneficiosas de los microbios que habitan en ella durante el periodo fértil, incluyendo el embarazo, ya que es la época durante la que el peligro de infección vaginal es mayor. La segunda parte da cuenta de un Consenso al que se llegó por parte de un grupo de especialistas en Microbiología y en Ginecología sobre las indicaciones de uso actuales y las perspectivas de utilización de los organismos denominados probióticos, contenidos en preparados destinados a prevenir y/o combatir la infección vaginal y urinaria.

La vagina forma parte del aparato genitourinario femenino (Figura 1) y tiene dos funciones principales: albergar al pene durante el coito y servir de canal por el que desciende el feto durante el parto. Es, asimismo, la vía de evacuación de la descarga menstrual. Anatómicamente es un conducto que va del útero a la vulva, tiene una longitud de unos 10 cm y presenta un ángulo de unos 70º respecto a la horizontal.

La superficie vaginal presenta un epitelio plano multiestratificado, carente de glándulas, cuyo grosor varía en función de la secreción estrogénica de la mujer, de manera que tiene unas 40 capas de células durante la edad fértil pero es mucho más fino fuera de ese periodo (más adelante y en el glosario que se ofrece en esta misma página web se da información detallada al respecto). El epitelio vaginal se origina por división de las células del estrato basal, de manera que existe un reemplazamiento continuo de la capa superficial por las subyacentes (de aquí el nombre que se le da a veces de epitelio escamoso).

A pesar de no poseer glándulas, la mucosa vaginal está recubierta por una secreción que es producto de la exudación del propio epitelio y de la procedente del cuello del útero, que le da consistencia mucosa. Este líquido es muy rico en nutrientes como la glucosa y diversos aminoácidos que facilitan la colonización de la cavidad por las bacterias que constituyen la microbiota autóctona. Para evitar el establecimiento de microorganismos indeseables, presenta también concentraciones elevadas de fagocitos, linfocitos y factores solubles como defensinas, lactoferrina, proteínas del sistema complemento e inmunoglobulinas de tipo A. La abundancia del exudado también depende de la secreción estrógenica y, por lo tanto, es mayor durante la edad fértil, siendo asimismo estimulada su secreción por la presencia de organismos indeseables que son así arrastrados hacia el exterior.

La microbiota vaginal y su relación con la edad: Como ya avanzamos, el aparato genital femenino pasa por diversas etapas, controladas por la actividad endocrina, que va a condicionar la estructura y las condiciones imperantes en la cavidad vaginal. Así, los fetos reciben los estímulos de las hormonas maternas a través de la placenta, por lo que su vagina se colonizará con lactobacilos, posiblemente adquiridos durante su paso por el canal del parto, ya que, como veremos, son absolutamente dominantes en la cavidad de las mujeres sanas en edad fértil.

En las niñas premenárquicas el sistema endocrino está en reposo, lo que supone que la vagina presentará una mucosa fina y poco húmeda en la que escasean los nutrientes. La microbiota residente será producto de la contaminación desde la piel y el intestino.

La puesta en marcha de la producción de estrógenos que marca el inicio de la pubertad, provoca el incremento del espesor del epitelio vaginal y la secreción del exudado rico en nutrientes, lo que facilita la colonización por lactobacilos. El metabolismo fermentativo de estas bacterias genera ácidos orgánicos y agua oxigenada, que eliminarán a los contaminantes intestinales y controlarán la proliferación excesiva de *Gardnerella vaginalis*, *Candida albicans* y otros patógenos potenciales. El control es tan eficaz que en el 70% de las mujeres sanas solo se aíslan lactobacilos de su vagina.

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

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

En el glosario de esta página web se puede encontrar una explicación más detallada de los cambios que experimenta la mucosa vaginal y la microbiota que asienta sobre ella, en función de la edad.

Los lactobacilos: Las bacterias pertenecientes a este grupo (Figura 2) se denominan así porque tienen forma bacilar (es una manera de decir cilíndrica) y un catabolismo estrictamente fermentativo en el que el producto final de la degradación de los

azúcares es el ácido láctico. Se han descrito más de 100 especies dentro del género *Lactobacillus*, siendo sus hábitats principalmente dos, el material vegetal y las cavidades internas de los animales, incluidos los humanos. A pesar de ello, existe una clara especialización de las distintas especies por hábitats concretos; por ejemplo, *L. delbrueckii* solo es capaz de fermentar la lactosa, por lo que su presencia se restringe a productos lácteos, mientras que *L. sakei*, que es típico de la carne, ha perdido la capacidad de sintetizar 18 de los 20 aminoácidos que constituyen las proteínas, porque son muy abundantes en ella. Lo mismo ocurre con las especies típicas de la vagina, prácticamente este es su único hábitat y se han hecho dominantes allí.

Ahora bien, para dominar un hábitat has de multiplicarte más deprisa que tus posibles competidores, lo cual es un problema serio para un organismo que genera la energía que necesita por vía fermentativa, la cual es mucho menos eficaz que la respiración. Por eso, han tenido que reducir el tamaño de sus genomas hasta el mínimo imprescindible, lo que también explica la inocuidad de los lactobacilos como grupo, sus genomas son tan pequeños que no albergan factores de virulencia.

Así pues, llevamos consumiendo alimentos fermentados desde el Neolítico, en la mayoría de los cuales los lactobacilos son mayoritarios (por ejemplo, en el B.O.E. de 3 de Julio de 1987, se dice que el yogur ha de tener, como mínimo, 10 millones de lactobacilos viables por gramo de producto). Sabemos también que forman parte de nuestra microbiota autóctona y por último, que tan solo en casos excepcionales han sido asociados a procesos patológicos y siempre en pacientes con enfermedades previas extremadamente graves. Por todo ello, se les considera como bacterias GRAS (Generally Regarded As Safe) según la nomenclatura de la FDA (Food and Drug Administration) norteamericana y QPS (Qualified Presumption of Safety) por la EFSA (European Food Safety Authority). Lo que significa esto es que a los lactobacilos se les considera inocuos, en principio, tanto por las autoridades europeas como por las norteamericanas.

Especies de lactobacilos predominantes en vagina. Hasta hace unos 10-15 años, la identificación se hacía analizando propiedades fisiológicas (por ejemplo la capacidad

de utilizar diversos azúcares) y los datos se confrontaban con tablas que permitían adscribir las características peculiares de cada bacteria a especies concretas. En esas condiciones, las especies más abundantes de lactobacilos vaginales eran *L. acidophilus* y *L. fermentum*.

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

La falta de correlación entre los resultados obtenidos por ambos tipos de métodos es debida, probablemente, a que en las tablas suministradas por los fabricantes de las galerías en las que se realizaban las pruebas fisiológicas, raramente se incluían las especies prevalentes en vagina.

El mutualismo *Lactobacillus* – mucosa vaginal. Se expresa por tres mecanismos principales, la interferencia con la colonización de las mucosas, la producción de compuestos antimicrobianos y la coagregación con los patógenos potenciales.

- **Interferencia con el establecimiento de organismos patógenos:** La colonización depende del reconocimiento específico entre moléculas superficiales del microorganismo (adhesinas) y del hospedador (receptores) y de la adaptación a las condiciones del ambiente, incluyendo la utilización eficaz de los nutrientes disponibles. La microbiota de ocupación lleva conviviendo y evolucionando con nosotros desde siempre, por lo que sus componentes presentan un altísimo grado de adaptación a las condiciones de las cavidades orgánicas, mostrando así una ventaja capital en la competencia con otros microorganismos (Figura 3). Esto explica que la colonización por patógenos solo ocurra cuando se ha diezmado la microbiota autóctona (por ejemplo, tras un tratamiento con antibióticos).

- **Los compuestos antimicrobianos** sintetizados por los lactobacilos vaginales son fundamentalmente tres: los ácidos orgánicos, el agua oxigenada y las bacteriocinas.

La producción de **ácido** es el principal mecanismo de protección de la mucosa vaginal, hace que el pH de la misma sea de 4 – 4,5 y da lugar a unas condiciones que resultan ser tóxicas para la mayoría de los patógenos (el pH del resto de las mucosas y también el del interior del organismo suele estar próximo a la neutralidad).

El **agua oxigenada** es un antiséptico que se utiliza en la desinfección de heridas porque oxida la maquinaria celular de los microorganismos anaerobios y la inactiva. A pesar de su efecto tóxico, su producción es típica de los lactobacilos vaginales, que aguantan concentraciones relativamente elevadas de la misma, existiendo una relación directa entre la colonización por estirpes que la generan y la salud vaginal.

Las **bacteriocinas** son péptidos (proteínas pequeñas) que matan a las bacterias porque abren poros en sus membranas que hacen que las células se vacíen y porque inhiben la formación de la pared que las envuelve (este modo de acción es semejante al de las penicilinas).

- **Coagregación con los patógenos:** Esta cualidad es muy evidente en algunos lactobacilos vaginales respecto a diversos patógenos que comparten su hábitat, como *Candida albicans*. La trascendencia de este hecho es doble: por un lado, bloquean a las adhesinas del patógeno, que no pueden ya promover su unión a la mucosa y por otro, la vecindad de ambos microorganismos aumenta la efectividad de los compuestos antimicrobianos producidos por dicho lactobacilo.

Esta sección aparece ampliada en el artículo “Microbiota autóctona, probióticos y prebióticos”, también incluido en esta hoja web.

Los efectos beneficiosos que acabamos de describir condujeron al planteamiento de utilizar microorganismos obtenidos a partir de las mucosas para prevenir e incluso tratar, efectos patológicos asociados a su desaparición en las cavidades orgánicas,

principalmente el intestino y la vagina. A estos organismos se les denomina probióticos, como veremos a continuación.

Consenso de la Asociación Española de Estudio de la Menopausia sobre la utilización probiótica de lactobacilos en la prevención/terapia de la infección vaginal

Previamente a la exposición de esta sección, definiremos los conceptos de vaginosis y vaginitis, que constituyen los tipos más frecuentes de afección vaginal y también los términos probiótico vaginal, prebiótico y simbiótico que, aunque relacionados, son diferentes.

Vaginosis: Se podría definir como una alteración del ecosistema vaginal por la que la concentración de lactobacilos disminuye, a la vez que aumenta la de otras bacterias que también son indígenas de la vagina, aunque en las personas sanas son relativamente escasas. Las más comunes son *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides/Prevotella* y *Mobiluncus*. El diagnóstico clínico requiere que aparezcan al menos tres de los cuatro signos siguientes: exudado blanquecino y homogéneo, presencia en el mismo de células de la mucosa vaginal, pH superior a 4,5 en dicho fluido y/o olor similar al del pescado “pasado”. Muchas veces no hay ninguna otra sintomatología asociada, pero en otras pueden aparecer picores y resulta molesta. Un problema adicional de la vaginosis es su relación con los partos prematuros, debido a que los microorganismos que la producen pueden ascender hasta el útero, atravesar las membranas que envuelven al feto e inducir el parto antes de tiempo.

Vaginitis: Inflamación de la mucosa vaginal que suele venir acompañada de los signos descritos para la vaginosis y que es sintomática, produciendo picor vaginal, dolor durante el coito e incomodidad al orinar. El mayor problema asociado es que los microorganismos responsables pueden ascender por el aparato genital y producir problemas serios como la enfermedad inflamatoria pélvica, que ya es un cuadro grave que, además, puede generar infertilidad. Los agentes causales pueden ser bacterias; por ejemplo, las descritas como provocadoras de vaginosis y las clamidias; el protozoo *Trichomonas vaginalis* (aunque en España está en franca regresión) y sobre todo,

diversas especies de *Candida*, como *C. albicans*, *C. glabrata* y *C. tropicalis*. Estas últimas son hongos unicelulares (levaduras) indígenas de las cavidades corporales, cuya proliferación excesiva da lugar a cuadros patológicos diversos. Una característica diferencial de la vaginitis por *Candida* es que el pH del exudado vaginal es normal, es decir inferior a 4,5.

Probióticos vaginales: Formados por una o más cepas concretas de lactobacilos, idealmente aislados de vagina, que deben haber mostrado capacidad de colonización de dicha mucosa, actividad antimicrobiana (por ejemplo, producción de agua oxigenada) y de coagregación con patógenos. Es exigible, además, que no posean resistencia transmisible a antibióticos y que existan publicaciones en las que se haya descrito que previenen y/o revierten un estado patológico. Esta definición de probiótico vaginal se refiere a uno ideal. En la práctica, cuantas más propiedades de las indicadas presente, será mejor.

Prebióticos: Compuestos no digeribles que estimulan la actividad mutualista de la microbiota autóctona, resultando en un beneficio para la salud. En su mayoría son oligosacáridos de fructosa (inulina) o compuestos mixtos como la lactulosa (un disacárido de galactosa y fructosa) y el lactitol (galactosa y un polialcohol derivado de la glucosa).

Simbióticos: Mezcla de uno o más organismos probióticos con uno o varios compuestos prebióticos. Su objetivo es generar un efecto sinérgico entre sus componentes y potenciar así sus propiedades saludables.

Recomendaciones de uso de probióticos: Se considera que tienen efecto adyuvante en el tratamiento de la vaginosis bacteriana y de la vaginitis infecciosa. Esto significa que se han de utilizar tras el tratamiento con antibióticos de la infección, con el objetivo de que se produzca una recolonización de la mucosa y un descenso del pH vaginal antes de que el patógeno se pueda recuperar. Por eso mismo, se consideran útiles en la prevención de las recurrencias (recidivas y reinfecciones) de las infecciones vaginales y urinarias, incluyendo la vulvovaginitis candidiásica recurrente.

La utilidad de los probióticos en la prevención de la infección urinaria es debida a lo siguiente: la inmensa mayoría de estas infecciones son producidas por bacterias que viven en el intestino grueso (especialmente *Escherichia coli*) y que, tras su salida, contaminan la región perianal. A partir de aquí pueden acceder a la uretra y desde allí a la vejiga urinaria. Ahora bien, la distancia entre los orificios anal y uretral es grande (para una bacteria) por lo que si tiene una estación intermedia como la vagina en la que se pueda asentar, aumentarán sus posibilidades de acceder posteriormente a la uretra. Ahora bien, los organismos intestinales son muy sensibles a la acidez vaginal, lo que impedirá su establecimiento si la vagina está colonizada por lactobacilos. Este razonamiento explica, por otra parte, la importancia de la recomendación materna de limpiar la zona perineal desde adelante hacia atrás, para evitar arrastrar bacterias desde la región perianal a la uretral.

La evidencia científica del efecto saludable de los probióticos después de la menopausia es limitada, pero aún así hay datos que permiten recomendarlos como adyuvantes (es decir, tras el tratamiento antibiótico) en las pacientes con clínica vaginal. Es posible que el tratamiento de la paciente con estrógenos mejore los resultados, ya que se induciría una rehidratación de la mucosa vaginal, que facilitaría la colonización por los lactobacilos, la disminución del pH vaginal y el efecto antimicrobiano consiguiente.

Presentación, vías de administración, dosis y posología: Las vías de administración de los probióticos vaginales son dos, la oral y la vaginal. En el primer caso, suelen usarse cápsulas y en el segundo óvulos, aunque recientemente se han comercializado tampones en cuyo interior se encuentran los lactobacilos.

Independientemente del tipo de presentación, las bacterias se suministran como cultivos refrigerados o liofilizados. Los primeros aseguran un inicio de actividad casi inmediato, pero su viabilidad depende de un mantenimiento adecuado de la cadena de frío hasta su utilización por la paciente; los liofilizados requieren de unas horas para rehidratarse e iniciar la colonización. A cambio, no son tan dependientes de unas

condiciones de conservación adecuadas (pueden permanecer a temperatura ambiente durante periodos limitados de tiempo, sin pérdida de viabilidad).

Habitualmente, por vía vaginal se instilan 10^8 bacterias viables/día durante 5 - 10 días. La vía oral requiere dosis de 10^9 bacterias/día durante 15 – 30 días, debido a que tendrán que soportar el efecto antimicrobiano de la acidez estomacal y de la bilis y a que la colonización de la mucosa vaginal es indirecta. Como ya se indicó, en el caso de una infección activa, la administración se iniciaría tras el tratamiento antibiótico.

Aunque no hay evidencia suficiente para recomendar una posología determinada en la prevención de recurrencias, el sentido común dicta que debería instaurarse el tratamiento al final de la menstruación, que es cuando la mucosa puede estar más despoblada de lactobacilos y el pH vaginal transitoriamente elevado. Se provocaría así una generación acelerada de ácido, que inhibiría la proliferación excesiva de los patógenos potenciales y crearía las condiciones adecuadas para la repoblación, tanto por los lactobacilos instilados como por los autóctonos.

Contraindicaciones de uso de los probióticos: Los lactobacilos tienen un poder patogénico nulo, de hecho y como se indicó anteriormente, se les considera organismos GRAS por la FDA y QPS por la EFSA. Ahora bien, en pacientes terminales o con enfermedades de base muy graves existe un cierto riesgo de que puedan penetrar en el medio interno y producir bacteriemia e incluso endocarditis. Estos cuadros se han asociado principalmente con *L. rhamnosus*, posiblemente porque es uno de los más utilizados como probiótico digestivo y tiene así más probabilidades de invadir el medio interno. De todas maneras, no existen descripciones de infección oportunista causada por lactobacilos durante su utilización como probióticos vaginales.

Conclusiones del Consenso:

1. La microbiota autóctona ayuda a preservar a la vagina de patologías infecciosas.

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

3. Los probióticos:

Mejoran las tasas de curación de las enfermedades vaginales

Disminuyen las recurrencias de la vaginosis bacteriana

Disminuyen las recurrencias de las infecciones del tracto urinario

Mejoran las tasas de curación de la vulvovaginitis candidiásica

Conclusión final: Los probióticos en Ginecología representan una alternativa prometedora, en espera de nuevos estudios que nos permitan perfeccionar los distintos aspectos de los protocolos de utilización.

Por si quieres saber más

Beltrán D. y J. Guerra. 2012. Consenso en probióticos vaginales. EDIMSA. Madrid.

Se presentan los datos en los que se ha basado el Consenso sobre la utilización de probióticos en Ginecología.

Martín, R., N. Soberón, F. Vázquez y J. E. Suárez. 2008. La microbiota vaginal: composición, papel protector, patología asociada y perspectivas terapéuticas. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica 26: 160-167.

Se da una visión general sobre la microbiota vaginal, las características de los lactobacilos vaginales y su potencialidad como organismos probióticos.

Nuestra wiki. Hoja web de la Sociedad Española de Probióticos y Prebióticos (SEPyP). www.SEPyP.es.

Es un Glosario en el que se explican, por orden alfabético, los términos asociados a la colonización por microorganismos de la superficie corporal y de las cavidades orgánicas y se definen conceptos esenciales de su utilización probiótica.

Suárez, J. E. 2012. Microbiota autóctona, probióticos y prebióticos. Sección ¿Quieres saber más? de la hoja web de la Sociedad Española de Probióticos y Prebióticos (SEPyP). www.SEPyP.es.

Es una revisión que da una visión panorámica de la simbiosis que existe entre los microorganismos que habitan sobre la piel y las mucosas y que describe los mecanismos por los que dicha relación es mutualista.

Por si no te importa leer en inglés

Reid, G. 2012. Probiotic and prebiotic applications for vaginal health. J. AOAC Int. 95: 31-34.

Una revisión reciente sobre el tema, corta pero muy clara y con proyección de futuro.

Zhou X, R. M. Brotman, P. Gajer, Z. Abdo, U. Schüette, S. Ma, J. Ravel & L. J. Forney. 2010. Recent advances in understanding the microbiology of the female reproductive tract and the causes of premature birth. Infect. Dis. Obstet. Gynecol. 2010: 737-425.

Una revisión excelente, en la que se da cuenta de la variabilidad de la microbiota vaginal en relación a la raza y a los factores fisiológicos y de comportamiento a lo largo del tiempo. También se aborda la relación entre vaginosis bacteriana y parto prematuro.

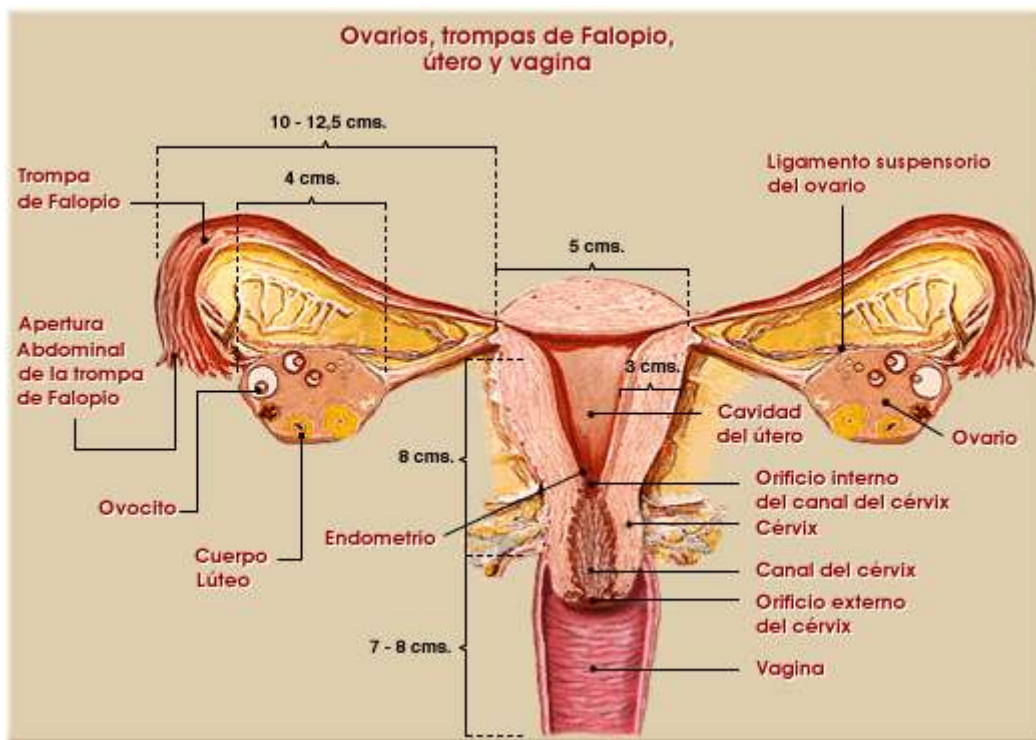


Figura 1.- Esquema del aparato genital femenino. La vagina es la única parte del mismo que aparece colonizada por microorganismos, especialmente lactobacilos, en mujeres sanas. Figura tomada de una unidad didáctica del Proyecto Biosfera del Ministerio de Educación y Ciencia.

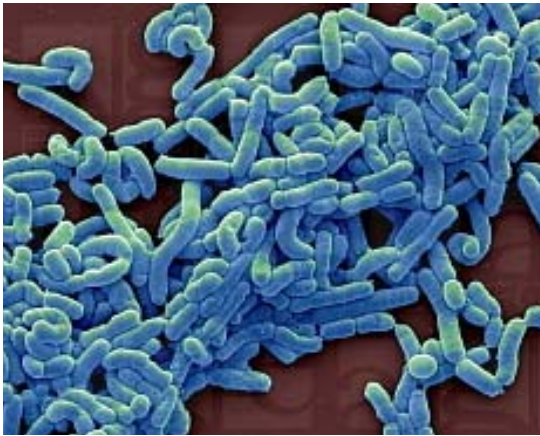


Figura 2.- Apariencia de células de Lactobacillus. Se puede ver su forma cilíndrica (bacilar). Imagen obtenida de Science Photo Library.

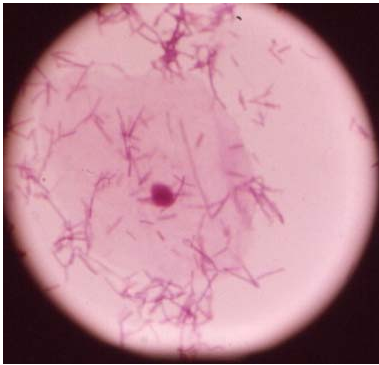


Figura 3.- Lactobacilos adheridos a una célula vaginal. Fotografía tomada de la tesis doctoral de Soledad Boris.