



Vavig®

*Lactobacillus reuteri* RC-14® /  
*Lactobacillus rhamnosus* GR-1®

Probiótico Vaginal    Cápsulas orales

MONOGRAFÍA



**columbia**

Vanguardia en el desarrollo de probióticos para la salud de la microbiota.



# Monografía

## **Vavig**®

- 1.- Introducción**
- 2.- Definición**
  - 2.1. Probióticos**
- 3.- Géneros, especies y cepas utilizados como probióticos**
- 4.- Probióticos verdaderos**
- 5.- Mecanismo de acción de los probióticos**
- 6.- Microbiota vaginal**
  - 6.1. Etapas de la mujer**
  - 6.2. Especies predominantes en vagina**
- 7.- Infecciones vaginales más frecuentes**
- 8.- Evidencia científica de *L. reuteri* RC-14 y *L. rhamnosus* GR-1**
- 9.- Paso a través del tracto gastrointestinal hacia el tracto vaginal**
- 10.- Vavig**
- 11.- Conclusión**
- 12.- Referencias**



## 1.- Introducción

Los probióticos, considerados como microorganismos vivos que administrados en cantidades adecuadas confieren un beneficio a la salud del huésped, son usados con frecuencia en la práctica clínica. Existen evidencias consistentes de que el uso de probióticos puede prevenir o ser útil en el tratamiento de diversas enfermedades, particularmente en trastornos gastrointestinales, respiratorios y vaginales, tanto en adultos como en niños. A nivel mundial se recomienda el uso de probióticos. Sin embargo, en la práctica clínica el médico se enfrenta a una amplia variedad de productos comerciales con diferentes presentaciones (cápsulas, tabletas, sobres, ampollas, alimentos, suplementos, fórmulas lácteas, entre otras), con dosis y composiciones microbianas variables que hacen difícil la elección de un probiótico. Aunque se han publicado diversas guías sobre el uso de probióticos, estas son poco conocidas por el especialista en México <sup>1</sup>.



## 2.- Definición

### 2.1. Probióticos

La definición original de probióticos surgió de una consulta a expertos internacionales convocados por la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO por sus siglas en inglés) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 2001. Desde entonces ha sido la definición más utilizada a nivel mundial. Recientemente la Asociación Científica Internacional para Prebióticos y Probióticos (ISAPP por sus siglas en inglés) publicó un documento de consenso para el uso apropiado del término probiótico en el cual se mantiene la definición propuesta de la FAO/OMS con mínimos cambios gramaticales y esta es la que decidió adoptar el grupo mexicano de consenso sobre probióticos. Esta definición enfatiza 3 características de los probióticos: la viabilidad de los microorganismos, el número o cantidad de estos y los efectos beneficiosos demostrados en la salud del hospedero <sup>1</sup>.

## 3.- Géneros, especies y cepas utilizadas como probióticos

Existe un acuerdo en que los probióticos deben denominarse de acuerdo con el Código Internacional de Nomenclatura y la clasificación de los organismos procariontes. La identificación de un probiótico debe incluir <sup>1</sup>:

- **Género:** se refiere a un grupo de especies de microorganismos con cualidades similares como características físicas, productos o requerimientos metabólicos
- **Especie:** es un grupo de cepas que comparten numerosas propiedades estables
- **Cepa:** es una población de microorganismos que descienden de una única célula o de un aislamiento en cultivo puro



La importancia de conocer la nomenclatura de una cepa probiótica radica en que los beneficios para la salud de los probióticos son específicos para cada especie <sup>1</sup>.

***Los productos farmacéuticos, alimentos, suplementos, fórmulas infantiles o consorcios bacterianos que definen el contenido microbiano de cepas específicas pueden ser considerados como probióticos. Los alimentos fermentados que no definen el contenido microbiano y el consorcio bacteriano del trasplante de microbiota fecal no son considerados como probióticos <sup>1</sup>.***

La ISAPP (Asociación Científica Internacional para Probióticos y Prebióticos) en el consenso publicado sobre el uso del término probiótico hace las siguientes consideraciones <sup>1</sup>.

Establece que si un alimento cuenta con un nivel de **1×10<sup>9</sup> unidades** formadoras de colonias (UFC) por porción de bacterias reconocidas como probióticos, se puede considerar como que «contiene probióticos». En cambio, establece que alimentos y suplementos alimenticios que contienen microbios potencialmente benéficos, que no cubren este requisito, deben considerarse como alimentos que «contienen cultivos de bacterias vivas y activas», pero no deben llamarse probióticos <sup>1</sup>.

#### **4.- Probióticos verdaderos**

Los probióticos se derivan del griego y significa "a favor de la vida" en oposición a los antibióticos, que significan "contra la vida". Los probióticos se definen como "microorganismos vivos, que, al ser administrados en cantidades adecuadas, confieren un beneficio para la salud del huésped". A partir de esta definición, es evidente que un verdadero probiótico deba cumplir con ciertos requisitos <sup>2</sup>.



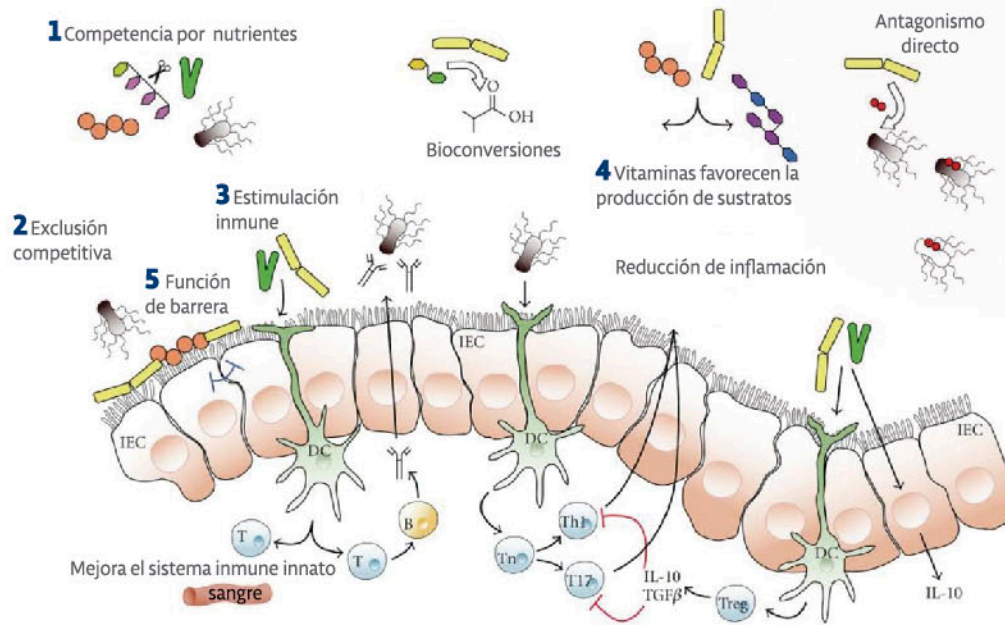
- ✓ En primer lugar, los probióticos deben ser microorganismos y deben estar vivos al momento de ser ingeridos. Actualmente, la mayoría de los probióticos son bacterias pertenecientes a los géneros *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* <sup>2</sup>.
- ✓ En segundo lugar, necesitan ser ingeridos en una dosis lo suficientemente alta como para causar un efecto. La dosificación recomendada para ser eficaz deberá estar basada y estrechamente relacionada con documentación clínica <sup>2</sup>.
- ✓ En tercer lugar, para poder considerarse un probiótico, los microorganismos vivos ingeridos deberán tener un efecto benéfico para el huésped. Es importante señalar que el efecto benéfico de los diversos probióticos es específico para cada cepa y no puede considerarse general para las diferentes especies de probióticos <sup>2</sup>.

## 5.- Mecanismo de acción de los probióticos

A continuación, se muestran los mecanismos potenciales o conocidos por los cuales las bacterias probióticas pueden afectar la microbiota. Estos mecanismos incluyen <sup>3</sup>:

- (1) competencia por ingredientes dietéticos como sustratos de crecimiento**
- (2) bioconversión de, por ejemplo, azúcares en productos de fermentación con propiedades inhibidoras**
- (3) producción de sustratos de crecimiento, por ejemplo, EPS o vitaminas, para otras bacterias**
- (4) antagonismo directo (bacteriocinas)**
- (5) exclusión competitiva para sitios de unión**
- (6) mejora de la función barrera**
- (7) reducción de la inflamación, alterando las propiedades intestinales para la colonización y persistencia dentro**
- (8) estimulación de la respuesta inmune innata.**





Probiotic Bacteria Influence the Composition and Function of the Intestinal Microbiota  
PMID: [19277099](#)

## 6.- Microbiota vaginal

### 6.1. Etapas de la mujer

La superficie vaginal presenta un epitelio plano multiestratificado cuyo espesor varía en función de la secreción estrogénica de la mujer, siendo más grueso durante la edad fértil. A pesar de no poseer glándulas, la mucosa vaginal está recubierta por una secreción que es producto de la exudación del propio epitelio y de la procedente del cuello del útero, que le da consistencia mucosa. Este líquido es muy rico en nutrientes como la glucosa y diversos aminoácidos que facilitan la colonización de la cavidad por las bacterias que constituyen la microbiota autóctona. Para evitar el establecimiento de microorganismos indeseables, presenta también concentraciones elevadas de fagocitos, linfocitos y factores solubles como defensinas, lactoferrina, proteínas del sistema complemento e inmunoglobulinas de tipo A <sup>4</sup>.

La abundancia del exudado también depende de la secreción estrogénica y, por lo tanto, es mayor durante la edad fértil, siendo así mismo estimulada su secreción por la presencia de organismos indeseables que son así arrastrados

hacia el exterior. Como ya dijimos, el aparato genital femenino pasa por diversas etapas, controladas por la actividad endócrina, que va a condicionar la estructura y las condiciones imperantes en la cavidad vaginal. Así, los fetos reciben los estímulos de las hormonas maternas a través de la placenta, por lo que su vagina se colonizará con lactobacilos al nacimiento, posiblemente adquiridos durante su paso por el canal del parto <sup>4</sup>



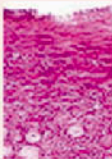

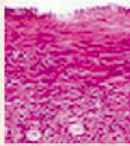
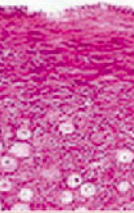
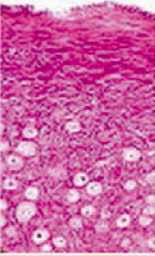
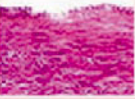
En las **niñas pre-menárquicas** el sistema endocrino está en reposo, lo que supone que la vagina presentará una mucosa fina y poco húmeda en la que escasean los nutrientes. La microbiota residente será producto de la contaminación desde la piel y el intestino. La puesta en marcha de la producción de estrógenos que marca el inicio de la pubertad provoca el incremento del espesor del epitelio vaginal y la secreción del exudado rico en nutrientes, lo que facilita la colonización por lactobacilos. El metabolismo fermentativo de estas bacterias genera ácidos orgánicos y agua oxigenada, que eliminarán a los contaminantes intestinales y controlarán la proliferación excesiva de **Gardnerella vaginalis**, **Candida albicans** y otros patógenos potenciales. El control es tan eficaz que en muchas mujeres sanas sólo se aíslan lactobacilos de su vagina<sup>4</sup>.

El **embarazo** induce una cierta inmunosupresión para evitar el rechazo del embrión/feto, que expresará antígenos paternos y, por tanto, extraños para el sistema inmune materno. Este efecto se verá compensado por la disminución del pH vaginal, debido al aumento de la secreción de nutrientes y al incremento

subsiguiente de la concentración de lactobacilos, sobre todo durante el tercer trimestre. La razón de estos cambios sería la protección de la mucosa vaginal frente al desarrollo de patógenos vaginales o perinatales <sup>4</sup>.

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 la figura 1 se describe la microbiota vaginal en función de los cambios fisiológicos ocurridos en las diferentes etapas de la vida de la mujer <sup>4</sup>.

**Figura 1.- Microbiota vaginal en diferentes etapas de la mujer**

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

Se presenta una relación de los microorganismos que se detectan con regularidad en la vagina de mujeres sanas. La mayoría son típicos del hábitat intestinal, lo que sugiere que el tracto entérico podría actuar como reservorio de dichos agentes infecciosos. Sin embargo, las frecuencias relativas son muy distintas a las encontradas en la porción final del tubo digestivo. Las diferencias más notables son las siguientes: los lactobacilos son dominantes en la vagina,

hasta el punto de ser prácticamente exclusivos en muchos casos; mientras que son minoritarios en el intestino, no siempre aparecen y cuando lo hacen su proporción nunca es mayor del 1%. En general, el porcentaje de muestras de exudado vaginal que presentan predominancia de los lactobacilos es superior al 70%, tanto si el procesamiento de estas incluye el cultivo, como si se hace por métodos genotípicos.

Por otro lado, las bacterias grampositivas o gramnegativas anaerobias estrictas de los grupos **Clostridium-Eubacterium y Bacteroides-Prevotella**, respectivamente, que dominan el hábitat intestinal, aparecen esporádicamente en la vagina, lo que sugiere que en esta mucosa son transeúntes más que colonizadoras (Tabla 1) <sup>5</sup>.

**Tabla 1.- Géneros de microorganismos que se encuentran en la vagina de mujeres sanas**

<b>Cocos y bacilos grampositivos Anaerobios aerotolerantes</b>	<i>Lactobacillus</i> <i>Streptococcus</i>
<b>Cocos y bacilos grampositivos Anaerobios facultativos</b>	<i>Corynebacterium</i> <i>Staphylococcus (S. epidermidis)</i>
<b>Bacilos gramnegativos Anaerobios facultativos</b>	<i>Escherichia</i> <i>Klebsiella</i> <i>Proteus</i>
<b>Micoplasmas</b>	<i>Mycoplasma (sobre todo M. hominis)</i> <i>Ureaplasma</i>
<b>Bacilos y cocos grampositivos anaerobios estrictos</b>	<i>Atopobium</i> <i>Peptococcus</i> <i>Peptostreptococcus</i> <i>Clostridium</i> <i>Bifidobacterium</i> <i>Propionibacterium</i> <i>Eubacterium</i>
<b>Bacilos gramnegativos anaerobios estrictos</b>	<i>Bacteroides</i> <i>Prevotella</i>

## 6.2. Especies predominantes en vagina

Los lactobacilos son bacterias que se denominan así porque tienen forma bacilar y un catabolismo estrictamente fermentativo en el que el producto final de la degradación de los azúcares es el ácido láctico. Se han descrito más de 100 especies dentro del género *Lactobacillus*, siendo sus hábitats principalmente dos, el material vegetal y las cavidades internas de los animales, incluidos los humanos. Existe una clara especialización de las distintas especies por hábitats concretos como, por ejemplo, la vagina. Los lactobacilos son microorganismos inocuos que forman parte de nuestra microbiota autóctona y, tan solo en casos excepcionales, han sido asociados a procesos patológicos y siempre en pacientes con enfermedades previas extremadamente graves. Por todo ello, se les considera como bacterias GRAS (Generally Regarded As Safe) según la nomenclatura de la FDA (Food and Drug Administration) norteamericana y QPS (Qualified Presumption of Safety) por la EFSA (European Food Safety Authority). Con el advenimiento de la clasificación por métodos moleculares (fundamentalmente el análisis de la secuencia del gen del ARNr 16S) se ha observado que los lactobacilos predominantes en vagina son ***Lactobacillus crispatus*, *L. iners*, *L. jensenii* y *L. gasseri***. También son frecuentes ***L. salivarius* y *L. vaginalis***. Por último, aparecen con alguna frecuencia lactobacilos ambientales y colonizadores del tubo digestivo como ***L. rhamnosus*, *L. casei* y *L. plantarum***. Existe un mutualismo *Lactobacillus* – mucosa vaginal que se expresa por tres mecanismos principales <sup>4</sup>:

- ✓ La interferencia con el establecimiento de organismos patógenos. La microbiota de ocupación lleva conviviendo y evolucionando con nosotros desde siempre, por lo que sus componentes presentan un altísimo grado de adaptación a las condiciones de las cavidades orgánicas, mostrando así una ventaja capital en la competencia con otros microorganismos cuya colonización sólo ocurre cuando se ha diezmado la microbiota autóctona (por ejemplo, tras un tratamiento con antibióticos).



- ✓ La producción de compuestos antimicrobianos sintetizados por los lactobacilos vaginales que son fundamentalmente tres: los ácidos orgánicos, el agua oxigenada y las **bacteriocinas**. La producción de ácido es el principal mecanismo de protección de la mucosa vaginal, hace que el pH de esta sea de 4-4.5 y da lugar a unas condiciones que resultan ser tóxicas para la mayoría de los patógenos. El agua oxigenada oxida la maquinaria celular de los microorganismos anaerobios y la inactiva. Las bacteriocinas forman poros en las membranas e inhiben la formación de la pared bacteriana.
- ✓ La coagregación con los patógenos potenciales, cualidad evidente en algunos lactobacilos vaginales respecto a diversos patógenos que comparten su hábitat, como *Candida albicans*, bloqueando las adhesinas del patógeno <sup>4</sup>.

Los cuadros que se han asociado a la disminución de lactobacilos sobre el epitelio vaginal son cuatro:

- ✓ La vaginosis bacteriana, cuyos agentes etiológicos más habituales son *Gardnerella vaginalis*, *Mycoplasma hominis*, *Prevotella* y *Peptostreptococcus*.
- ✓ La candidiasis, producida por *Candida albicans* (en el 85% de los casos), *C. glabrata* y *C. tropicalis*.
- ✓ La tricomoniasis, consecuencia de la proliferación de *Trichomonas vaginalis*.
- ✓ Las infecciones del tracto urinario inferior, causadas sobre todo por enterobacterias de origen intestinal (*Escherichia coli* es responsable de al menos el 80% de los casos) aunque, en ocasiones, se aíslan cocos grampositivos como *Enterococcus faecalis* <sup>5</sup>.

Ahora bien, la desaparición de los lactobacilos vaginales ¿es la causa o el efecto de la proliferación excesiva de los patógenos? Para responder a esta cuestión se debe tener en cuenta que el hábitat vaginal sufre frecuentes cambios originados por su propia fisiología. Así, el aumento cíclico de la concentración de hormonas esteroideas, que ayuda al desarrollo de los lactobacilos, también es beneficioso para algunos de los patógenos potenciales. Por ejemplo, los estrógenos parecen favorecer la adherencia de *Candida* al epitelio y la proliferación



de *T. vaginalis* hasta el punto de que este último organismo puede desarrollarse transitoriamente en la vagina de niñas recién nacidas debido a las hormonas recibidas por vía trasplacentaria, pero desaparece a las pocas semanas según se van metabolizando <sup>5</sup>.

Por otro lado, la descarga menstrual o el semen tienen un pH próximo a la neutralidad, circunstancia en la que los lactobacilos tienen dificultades para crecer, y en este último caso el grado de acidez protector tarda varias horas en recuperarse. El uso de tampones coadyuvaría al mantenimiento de un pH excesivamente elevado durante períodos prolongados. Si unimos estos datos al hecho de que un pH vaginal superior a 4,7 es uno de los signos característicos de la vaginosis y de la tricomoniasis, podríamos postular que la disminución de la acidez vaginal es un factor predisponente importante para la proliferación excesiva de los patógenos oportunistas. Ahora bien, la alcalinización del ambiente vaginal puede no ser la causa, sino la consecuencia del desarrollo excesivo de algunos patógenos. Por ejemplo, *G. vaginalis* y *T. vaginalis* presentan una potente actividad aminoácido descarboxilasa, por lo que generan aminas biógenas, las cuales, aparte de su efecto anafiláctico, originan la elevación del pH, favoreciendo la expansión de dichos organismos y la inhibición de los lactobacilos <sup>5</sup>.

Adicionalmente, las aminas son responsables del olor pútrido, típico de la secreción, que aumenta con la adición de KOH al 10% y que constituye otro signo de diagnóstico relevante. La descarboxilación de los aminoácidos genera, además, CO<sub>2</sub>, lo que podría favorecer la sobreinfección por bacterias anaerobias como *Prevotella* y *Peptostreptococcus*. Complementariamente, tanto los dispositivos intrauterinos como los espermicidas inhiben el desarrollo de los lactobacilos, favoreciendo así la aparición subsiguiente de vaginosis y vaginitis.

Por último, los antibióticos usados en el tratamiento sistémico de infecciones y los agentes antineoplásicos (que suelen ser activos además frente a bacterias grampositivas) permean al exudado vaginal, provocando también, con frecuencia, una alteración sustancial de la microbiota de ocupación. Los cuadros derivados de



la disminución de los lactobacilos vaginales parecen inducir complicaciones importantes. Así, se han asociado con infecciones posquirúrgicas y como predisponentes para la adquisición de infecciones de transmisión sexual (ITS) producidas por *N. gonorrhoeae*, *Chlamydia* spp. y VIH. Ahora bien, estas últimas podrían no ser solamente consecuencia, sino también causa de la vaginosis y de la vaginitis; la inflamación, pus, mucosidad e incluso hemorragias cervicales que se asocian a las ITS podrían alterar el microambiente vaginal y causar la desaparición de los lactobacilos, lo que sería aprovechado por los patógenos oportunistas <sup>5</sup>.

Aunque las infecciones del tracto urinario inferior (ITU) no son propiamente genitales, la colonización vaginal por parte de las bacterias causales, cuyo reservorio es el intestino grueso, parece ser un paso intermedio esencial en su migración a la región periuretral y, posteriormente, a la vejiga. Así, se ha encontrado que la frecuencia de ITU es inversamente proporcional a la presencia de una microbiota normal, dominada por lactobacilos, en la vagina de las mujeres sanas. Complementariamente, se ha determinado que la ITU iba prácticamente siempre precedida de la colonización vaginal por parte de los patógenos urinarios.

Así podría explicarse también por qué dichos cuadros son predominantes en mujeres posmenopáusicas, que han perdido gran parte de los lactobacilos vaginales y son, por ello, más susceptibles a la colonización por *E. coli* y otras enterobacterias. También explicaría la relación entre la reducción de ITU y el tratamiento estrogénico en este grupo de pacientes, que induce la recolonización de la mucosa por *Lactobacillus* spp <sup>5</sup>.

## 7.- Infecciones vaginales más frecuentes

La vulvovaginitis (VV) es un término que describe enfermedades de etiología diversa del aparato urogenital femenino, que se caracterizan por inflamación de la vulva y/o vagina. Las VV no infecciosas suponen el 15% y pueden ser debidas al aumento del pH vaginal, reacciones alérgicas, traumatismos, factores térmicos, hormonales, neoplásicos e iatrogenia. Cerca del 80% de los casos son de origen



infeccioso, en los que la transmisión sexual ocupa un papel importante. Las infecciones vaginales son comunes en las mujeres de todas las edades y por su frecuencia destacan: **vaginitis candidiásica, tricomoniasis y la vaginosis bacteriana**. En ocasiones la vulvovaginitis es de origen multifactorial, lo que dificulta el diagnóstico y favorece la cronicidad del proceso. **Candida spp**, se presenta aproximadamente en un tercio de las pacientes diagnosticadas con vulvovaginitis. En México, las infecciones vaginales son comunes y de acuerdo con diferentes estudios, la frecuencia de aislamiento de **Candida spp**, se estima entre 25 y 50% <sup>6</sup>.

### Candidiasis

*Candida* se ha considerado un organismo comensal de la vagina. Los porcentajes de aislamiento en mujeres que no presentan signos ni síntomas de infección oscilan entre 17 y 75%, con bajas concentraciones de levaduras. La conversión de *Candida* de comensal a patógeno es consecuencia directa de la combinación de factores inmunitarios dependientes del huésped y de la virulencia propia de *Candida* <sup>6,7</sup>.

La recurrencia es común en el 5% de las mujeres, las cuales suelen tener cuatro o más episodios en 1 mismo año. La CVV es la segunda infección vaginal más común después de la VB <sup>8</sup>.

Los signos y síntomas vaginales tienen un impacto significativo en la calidad de vida de las mujeres y en los sistemas de salubridad. La candidosis vulvovaginal comprende un espectro que abarca los tipos de infección: agudo, recurrente o crónico. La candidiasis vulvovaginal aguda es la presentación clínica más usual y se caracteriza por prurito, dolor vaginal, ardor vulvar, dispareunia, disuria y olor levemente desagradable <sup>6</sup>.

### Trichomoniasis

La trichomoniasis vaginal es una de las infecciones de transmisión sexual (ITS) más frecuentes, estimándose que ocurren 5 millones de casos nuevos anualmente en EE. UU. Es responsable de entre el 10% – 25% de las infecciones



vaginales, aunque su incidencia está disminuyendo en los países industrializados. La transmisión es de carácter sexual, siendo excepcional que ocurra a través de fómites, de tal manera que se considera que el único modo no sexual de transmisión es la vertical perinatal <sup>7</sup>.

Las trichomonas pueden ser identificadas en el 30% – 80% de las parejas sexuales de las mujeres infectadas. La mujer puede adquirir la infección por contacto con un varón o una mujer infectados, mientras que el varón lo adquiere generalmente sólo por el contacto con una mujer <sup>7</sup>.

Las manifestaciones clínicas de la infección no son suficientemente sensibles ni específicas para identificar el agente patógeno, ya que el 50% de los casos son asintomáticos. La sintomatología suele aparecer entre 5 y 28 días después de la exposición, pero alrededor del 30% de las mujeres pueden tener un período más largo de latencia de hasta 6 meses. Los signos y síntomas más habituales son el aumento de la secreción vaginal, que suele ser maloliente, acompañado de eritema de la mucosa vaginal y del introito, prurito, dispareunia y molestias durante la micción. Ocasionalmente puede aparecer dolor hipogástrico <sup>7</sup>.

## **Vaginosis bacteriana**

La vaginosis bacteriana, cuyo efecto en las mujeres afectadas es más que nada malestar, es la forma más común de infección vaginal. En determinadas circunstancias, la VB se asocia con complicaciones relacionadas con el tracto genital superior, como endometritis posparto y postaborto, enfermedad inflamatoria pélvica, infección postoperatoria y mayor riesgo de parto prematuro <sup>8</sup>.

La VB es una enfermedad que se distingue por perfiles microbiológicos individuales complejos, caracterizados por la sustitución de lactobacilos u otras bacterias aeróbicas por un grupo de bacterias anaeróbicas.



Los microorganismos que se encuentran comúnmente en las mujeres con VB sintomática son: *Prevotella spp*, *Gardnerella vaginalis* y *Atobium vaginae*. *Peptostreptococcus* y *Anaerococcus* <sup>8</sup>.

El síntoma más común de la VB es una secreción vaginal anormal blanca homogénea con un olor desagradable (a pescado). La secreción se origina en la superficie de la mucosa vaginal y generalmente no presenta irritación, dolor u otros signos de inflamación <sup>8</sup>.

En la tabla 2, se describen los posibles efectos beneficiosos del empleo de probióticos en Ginecología y Obstetricia. A continuación, se hará hincapié en las situaciones donde existe mayor evidencia científica de su utilidad <sup>4</sup>.

**Tabla 2.- Posibles efectos beneficiosos del empleo de probióticos en patología ginecológica y obstétrica <sup>4</sup>.**

Tratamiento	Prevención	Patología ginecológica/obstétrica
✓	✓	Recurrencias vaginosis bacteriana
✓	✓	Vulvovaginitis candidiásica
✓		Atrofia vaginal postmenopáusica
	✓	Recurrencias de las infecciones del tracto urinario
✓		Mastitis subagudas y subclínicas
	✓	Preeclampsia
	✓	Parto prematuro

## 8.- Evidencia científica de *L. reuteri* RC-14 y *L. rhamnosus* GR-1

Los probióticos son efectivos como coadyuvantes en el tratamiento de las infecciones vaginales más frecuentes. De hecho, se podrían utilizar tras la terapia antibiótica, con el objetivo de que se produzca una recolonización de la mucosa y un descenso del pH vaginal antes de que el patógeno se pueda recuperar. Por eso, se consideran útiles en la prevención de las recurrencias de las infecciones vaginales y urinarias, incluyendo la vulvovaginitis candidiásica recurrente. La administración de los probióticos puede ser tanto por vía oral como vaginal. Según la revisión de la Cochrane, tanto el uso de metronidazol con probióticos como éstos



asociados con estriol parecen eficaces en el tratamiento de las vaginosis bacterianas. En la vulvovaginitis candidiásica, la administración de probióticos como adyuvante al tratamiento antifúngico ha demostrado aumento en la eficacia y reducción de las recidivas <sup>4</sup>.

La mayor parte de los trabajos realizados en los últimos años para seleccionar cepas con propiedades probióticas han partido de muestras de mucosa vaginal, en general procedentes de mujeres sanas. Lógicamente, este origen aumenta las posibilidades de que las células se adhieran bien a la mucosa, lo que facilitaría su implantación, y de que sean capaces de coagregar eficientemente con los patógenos más habituales, para maximizar el efecto del ácido láctico, el agua oxigenada y otros agentes antimicrobianos sobre ellos <sup>5</sup>.

Los posibles mecanismos por los cuales los probióticos ejercen su efecto protector o terapéutico contra las infecciones vaginales incluyen la disminución del pH (por producción de ácido láctico), la producción de peróxido de hidrógeno (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), bacteriocinas y biosurfactantes, y la inhibición de la formación de biopelículas. Todas estas condiciones inhiben directa o indirectamente a los patógenos involucrados en las infecciones vaginales <sup>8</sup>.

### **Cepas GR-1 Y RC-14**

Las cepas probióticas GR-1® y RC-14® han demostrado ser benéficas para curar la VB y la infección vaginal por hongos (como terapia adjunta a la terapia antimicrobiana o antimicótica) y para prevenir la reaparición de estas. La ingesta de lactobacilos GR-1® y RC-14® se hace con la intención de que liberen cepas microbianas viables en el tracto gastrointestinal, para que después se trasladen desde el recto hasta la vagina y ahí ejerzan sus efectos promotores de la salud formando parte temporal de la microbiota vaginal <sup>8</sup>.

Las especies *L. rhamnosus* y *L. reuteri*, a las que pertenecen las cepas GR-1® y RC-14®, han obtenido la Presunción de Seguridad Calificada por parte de la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria. Ambas tienen un historial de uso seguro puesto que han sido consumidas por humanos en millones de dosis como



suplementos alimenticios en una gran cantidad de ensayos clínicos sin ningún reporte de problemas de seguridad <sup>8</sup>.

Además, el GR-1<sup>®</sup> ejerce efectos inmunomoduladores que regulan la infección/inflamación. Los datos recopilados de los estudios *in vitro* sugieren que el GR-1<sup>®</sup> y el RC-14<sup>®</sup> tienen diferentes mecanismos de acción que se complementan entre sí <sup>8</sup>.

Se ha demostrado que las cepas de *Lactobacillus* poseen actividad inhibitoria hacia el crecimiento de bacterias patógenas tales como *Listeria monocytogenes*, *Escherichia coli* (*E. coli*), *Salmonella* spp. y otros. Este efecto se debe principalmente a la producción de sustancias inhibitoras como el ácido láctico, el H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> y las bacteriocinas. Estas sustancias son diferentes de los antibióticos ya que solo inhiben a un pequeño número de bacterias sin dañar toda la microbiota, es decir, solo inhiben la colonización de los "recién llegados" (las cepas bacterianas dañinas y patógenas). Además, las bacterias probióticas se adaptan y se seleccionan para la función deseada contra los patógenos en el entorno adecuado, dependiendo de los efectos y evidencia específicos de cada cepa <sup>8</sup>.

El GR-1<sup>®</sup> y el RC-14<sup>®</sup> han sido seleccionados de 35 cepas probióticas por su tamaño y sus capacidades de adherencia a las células uroepiteliales, de exclusión competitiva y de inhibición del crecimiento de patógenos urinarios <sup>8</sup>.

El efecto del GR-1<sup>®</sup> y el RC-14<sup>®</sup> sobre la infección por *Candida albicans* ha sido el objetivo de varias investigaciones. De 4 diferentes cepas, el GR-1<sup>®</sup> demostró ser la más eficiente para desplazar al hongo adherido a una fibra comercial (desplazó el 91% de *Candida* en comparación con el control). Se ha demostrado que tanto el GR-1<sup>®</sup> como el RC-14<sup>®</sup> disminuyeron el número de hongos recuperables después de su exposición a una línea de células epiteliales vaginales humanas.



Además, se demostró que las citoquinas Il-8 e IP-10 habían aumentado en las células infectadas con hongos tratadas con sobrenadantes de GR-1® y RC-14®, por lo que los autores concluyeron que el cambio en las citoquinas podría funcionar para atraer más células inmunológicas al lugar de la infección y de ese modo eliminarla más rápidamente <sup>8</sup>.

Los estudios *in vitro* con GR-1® sobre el sistema inmune han demostrado que la cepa es capaz de inhibir la producción de las citoquinas proinflamatorias (TNF- $\alpha$ ) y las antiinflamatorias (IL-10) en macrófagos y en células trofoblásticas placentarias. Los hallazgos ofrecen una explicación mecánica de las propiedades antiinflamatorias del GR-1® en las mujeres con riesgo de parto prematuro <sup>8</sup>.

En conclusión, se ha demostrado en experimentos *in vitro* que las cepas GR-1® y RC-14® tienen la capacidad de adherirse a las células epiteliales e inhibir los patógenos, particularmente a los urinarios, al producir una sustancia similar a la bacteriocina. Además, el GR-1® y el RC-14® son capaces de desplazar la biopelícula de *Gardnerella vaginalis* y de inhibir el crecimiento de *Candida albicans* en células epiteliales humanas, además de regular las citoquinas en las células infectadas con hongos <sup>8</sup>.

### **Estudios Clínicos en Mujeres sin Síntomas Clínicos de VB**

Cinco ensayos clínicos investigaron el efecto del GR-1® y el RC-14® en mujeres sin síntomas clínicos de VB. Todos los ensayos tuvieron un puntaje de Nugent específico o un cambio en el puntaje de Nugent como criterio de evaluación principal, y 2 estudios incluyeron la detección de infección por hongos mediante métodos de cultivo como criterio principal de eficacia <sup>8</sup>.

En un estudio que buscaba analizar la efectividad de diferentes dosis de lactobacilos, 42 mujeres sin infecciones del tracto urinario (ITU) ni síntomas de VB se asignaron al azar a 3 grupos para recibir diferentes dosis de GR-1® y RC-14® ( $8 \times 10^8$ ,  $1.6 \times 10^9$  o  $6 \times 10^9$  UFC por día) o LGG® (control activo) durante 28 días, más 2 semanas adicionales de seguimiento después de finalizado el tratamiento.

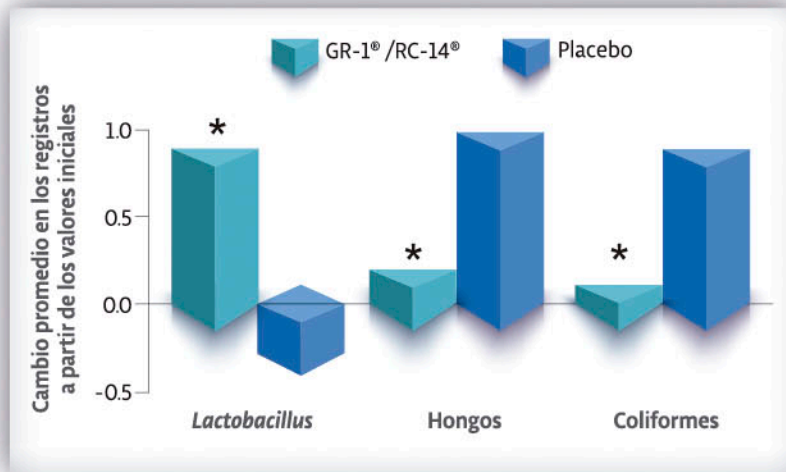


Algunas mujeres tenían antecedentes de ITU o VB, pero ninguna fue clasificada de acuerdo con su historial de enfermedades anteriores. A pesar de informar que estaban libres de síntomas de VB, de 3 a 4 mujeres en cada grupo presentaron puntajes de Nugent de 7-10. Con base en el número de mujeres con puntaje de Nugent normal (0-3) a los 28 y 42 días (comparando los grupos GR-1<sup>®</sup>+ RC-14<sup>®</sup> versus LGG<sup>®</sup>) los autores concluyeron que una dosis oral diaria de  $8 \times 10^8$ - $1.6 \times 10^9$  UFC de GR-1<sup>®</sup>+ RC-14<sup>®</sup> parece ser efectiva en la restauración y el mantenimiento de la microbiota vaginal normal de las mujeres. El LGG<sup>®</sup> no fue igualmente eficaz, y la dosis oral diaria de  $6 \times 10^9$  UFC no logró restaurar los puntajes de Nugent a las 2 semanas después del tratamiento. Los datos de este estudio respaldan la opinión de que el GR-1<sup>®</sup> y el RC14<sup>®</sup> son eficientes en la prevención de la VB <sup>8</sup>.

Para investigar el efecto de los probióticos sobre la microbiota vaginal, 64 mujeres que informaron estar libres de VB se aleatorizaron en un diseño de grupo paralelo doble ciego para recibir una dosis diaria de GR-1<sup>®</sup>+ RC-14<sup>®</sup> o un placebo por 60 días, más 30 días de seguimiento. Aunque todas las participantes informaron estar sanas al momento del reclutamiento, 16 de 64 (25%) presentaron VB asintomática según el puntaje de Nugent. Los resultados del estudio mostraron que en el grupo GR-1<sup>®</sup>+ RC-14<sup>®</sup>, 19 de 32 mujeres (59%) tuvieron puntuaciones de Nugent más bajas al final de los 60 días de tratamiento, en comparación con 10 mujeres (31%) del grupo placebo ( $p < 0.01$ ). Además, 4 mujeres del grupo probióticos (13%) pasaron de puntaje normal a peor en comparación con 13 (41%) del grupo placebo ( $p < 0.01$ ). Al día 90, no hubo diferencias estadísticas en los puntajes de Nugent entre ambos grupos. Este estudio mostró algún efecto del GR-1<sup>®</sup> y el RC-14<sup>®</sup> a los 60 días. Los cultivos de las muestras tomadas el día 28 mostraron que las mujeres que tomaron GR-1<sup>®</sup>+ RC-14<sup>®</sup> tenían un mayor número de *Lactobacillus* y un menor número de hongos y coliformes en comparación con el grupo placebo (figura 1) <sup>8</sup>.

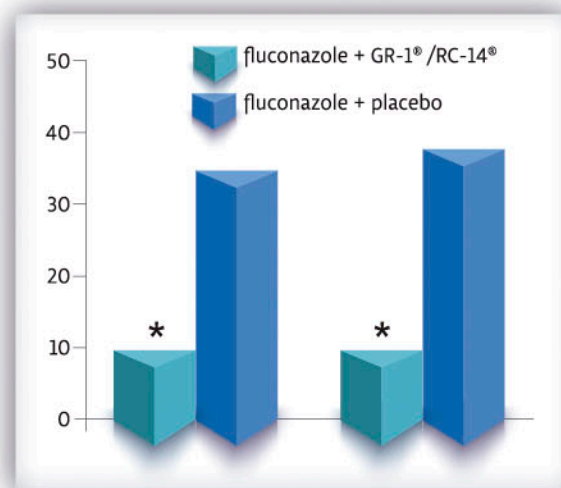


**Figura 1. Resultados de cultivos de 64 mujeres sanas aleatorizadas para recibir un placebo o GR-1<sup>®</sup> + RC-14<sup>®</sup> después de 4 semanas de tratamiento**



### Candidiasis Vulvovaginal

Dos ensayos clínicos probaron la eficacia del GR-1<sup>®</sup> y el RC-14<sup>®</sup> como terapia adjunta al fluconazol en mujeres con CVV. Se asignaron al azar a 55 mujeres con síntomas de CVV con resultados positivos para *C. albicans* a una dosis única de fluconazol (150 mg) más una cápsula de GR-1<sup>®</sup>+ RC-14<sup>®</sup> o de placebo por 28 días. Al final del tratamiento, las mujeres del grupo probiótico tuvieron significativamente menos flujo vaginal y otros síntomas de la CVV (10.3%) en comparación con el grupo placebo (34.6%,  $p=0.03$ ). Además, las mujeres del grupo probiótico tuvieron una menor presencia de *C. albicans* (10.3% vs. 38.5% del grupo placebo,  $p = 0.014$  - Figura 2)<sup>9</sup>.



**Figura 2.** Presencia de síntomas de vaginitis por hongos o *Candida* detectada por análisis de cultivo después de 4 semanas de tratamiento con GR-1<sup>®</sup> + RC-14<sup>®</sup> o un placebo combinados con una dosis única de fluconazol<sup>9</sup>.

Otro estudio que incluyó sesenta y cuatro mujeres, con una edad promedio de 35 años (rango 19 ^ 46) sin antecedentes de infección urogenital en los 12 meses previos, no presentaban anormalidades urogenitales, no tomaban ningún medicamento y todos se lo informaron a un médico en pleno estado de salud, se asignaron aleatoriamente para recibir una cápsula que contenía *L. rhamnosus* GR-1 y *L. reuteri* RC-14 o placebo de carbonato de calcio por vía oral una vez al día durante 60 días <sup>8</sup>.

Se recogieron dos muestras vaginales en los días 0 (antes del tratamiento), 7, 28, 60 y 90: uno se envió ciego, a un laboratorio independiente donde se cultivó por total lactobacilos, levaduras y coliformes utilizando medios de diagnóstico estándar y pruebas bioquímicas; y el otro se rodó sobre un portaobjetos de vidrio, se tiñó con Gram y se le asignó un puntaje de Nugent (indicativo de normal, intermedio o VB) por un técnico que desconocía todos los datos del paciente. Este sistema de puntuación examina las células vaginales al azar y aplica una puntuación de 0 ^ 3 para la normalidad (dominada por bacilos Grampositivos que se asemejan a lactobacilos), 4 ^ 6 para intermedio (lactobacilos presentes junto con bacilos Gram-negativos o Gram-variables), y 7 ^ 10 para BV (no se ven lactobacilos y las células colonizadas por bacilos Gram-negativos).<sup>8</sup>

Los pacientes no reportaron ningún efecto secundario asociado con la terapia probiótica. Aunque todos los sujetos informaron bienestar vaginal en el momento del reclutamiento, 16/64 (25%) tenían VB asintomática en el día 0, según lo medido por la puntuación de Nugent.

De los pacientes que no tenían VB al inicio, 6 de 25 (24%) que recibieron placebo desarrollaron VB el día 35 y 4 (16%) el día 56 en comparación con 0 de 23 (0%) en el grupo tratado con lactobacilos ( $P < 0.05$ ). Las puntuaciones de Nugent mostraron lactobacilos presentes en el 94% de las mujeres en el grupo tratado con lactobacilos el día 35 y el 97% en el día 56, lo que representa significativamente más que en los controles ( $P = 0,08$  en el día 35;  $P = 0,05$  en el día 56). Significativamente, más sujetos desarrollaron una microbiota con lactobacilos

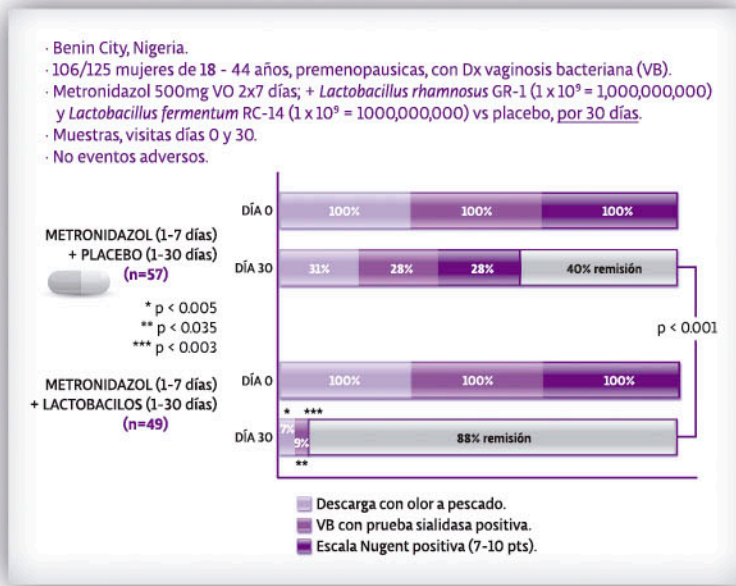


presentes en el grupo tratado con lactobacilos en comparación con el placebo ( $P < 0,01$ ), y más sujetos tratados con placebo tuvieron una microbiota con menos o ningún lactobacilo en comparación con la muestra tomada en la basal ( $P < 0.01$ )<sup>8</sup>.

Este estudio incluyó a 125 mujeres premenopáusicas diagnosticadas con vaginosis bacteriana (BV) por la presencia de irritación vaginal, secreción y olor a pescado, y los criterios de Nugent y la detección de la enzima sialidasa. Los sujetos fueron tratados con metronidazol oral (500 mg) dos veces al día desde el día 1 al 7, y aleatorizados para recibir *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 oral ( $1 \times 10^9$ ) y *Lactobacillus reuteri* RC-14 ( $1 \times 10^9$ ) o placebo dos veces al día desde el día 1 al 30. El resultado primario fue la cura de BV según lo determinado por el puntaje Nugent normal, prueba de sialidasa negativa y sin síntomas o signos de BV el día 30. **Un total de 106 sujetos regresaron por 30 días arriba, de los cuales el 88% se curaron en el grupo de antibióticos / probióticos en comparación con el 40% en el grupo de antibióticos / placebo ( $p < 0,001$ ).**

De los sujetos restantes, el 30% de los sujetos en el grupo placebo y ninguno en el grupo probiótico tenían BV, mientras que el 30% en el placebo y el 12% en el grupo probiótico cayeron en la categoría intermedia según el puntaje Nugent, el resultado de sialidasa y los hallazgos clínicos. Recuentos altos de *Lactobacillus sp.* ( $> 10^5$  CFU / ml) se recuperaron de la vagina de 96% de los sujetos tratados con probióticos en comparación con 53% de los controles en el día 30. En resumen, este estudio demostró el uso eficaz de lactobacilos y antibióticos en la erradicación de VB (figura 3)<sup>10</sup>.





**Figura 3.-** Eficacia de *Lactobacillus* más metronidazol versus *Lactobacillus* más placebo.

En un estudio llevado a cabo en 644 mujeres embarazadas, se asignaron grupos al azar para recibir GR-1<sup>®</sup> y RC-14<sup>®</sup> o un placebo como tratamiento preventivo del parto prematuro espontáneo. Los eventos adversos informados en este estudio fueron leves, poco frecuentes y uniformemente distribuidos entre los grupos. **Este estudio demuestra que la ingesta oral de GR-1<sup>®</sup> y RC-14<sup>®</sup> también es segura en mujeres embarazadas <sup>11</sup>.**

## 9.- Paso a Través del Tracto Gastrointestinal Hacia el Tracto Vaginal

El período de paso de los lactobacilos a través del estómago es relativamente corto, de 1 a 2 horas en promedio. Los niveles de pH en el estómago varían dependiendo del estado de nutrición de la persona, entre pH 1.5 (después de un período de ayuno) a pH 5.0 (de ahí la recomendación de ingerir probióticos junto con una comida), pero es probable que los organismos ingeridos entren en contacto con valores de pH en el rango de 2.0 a 4.0. La capacidad de los lactobacilos para sobrevivir a un pH de 2.0 a 4.0 es por lo tanto importante para el paso de las bacterias a través del hostil entorno estomacal <sup>8</sup>.

En un ensayo aleatorizado controlado con placebo, 64 mujeres sanas (edad promedio 35 años) tomaron cápsulas orales con  $10^9$  UFC de GR-1® y RC-14® una vez al día por 60 días. En los días 0, 7, 28, 60 y 90 (30 días después de la última toma de probióticos) se recolectaron frotis vaginales (dos veces al día) y se analizaron para detectar lactobacilos, aunque no se usaron huellas digitales moleculares para identificar las cepas específicas.

Los días 28 y 60 las mujeres que recibieron probióticos mostraron aumentos significativos en los lactobacilos vaginales (en comparación con el grupo control), pero para el día 90 no hubo diferencia en el número total de lactobacilos entre ambos grupos. Este hallazgo indica que, al cesar la administración, las cepas no persisten en el cuerpo más de 30 días <sup>8</sup>.

El hecho de que el recto actúe como un reservorio para los lactobacilos vaginales sugiere que la ingestión de cepas probióticas podría ser una ruta de administración alternativa a la vaginal. Basándose en este principio, se observó que la ingestión continua de dosis elevadas de *L. rhamnosus* GR-1 y de *L. reuteri* RC-14 resultaba en su aislamiento de vagina a partir de una semana de tratamiento, aunque su persistencia variaba según las pacientes después de interrumpir la administración. Complementariamente, un estudio semejante con 64 mujeres asintomáticas reveló que las que habían ingerido las cepas probióticas presentaban un incremento significativo del grado de colonización por lactobacilo. Dicho incremento se acompañaba de la reducción de la colonización por *Candida* y uropatógenos <sup>5</sup>.

En el 2003, Burton y su equipo llevaron a cabo un estudio similar en el que 19 mujeres premenopáusicas insertaron vaginalmente cápsulas que contenían  $10^9$  UFC de GR-1® y RC-14® diariamente durante 3 días. Se recolectaron hisopos vaginales en los días 0, 3, 7, 14 y 21 y se confirmó la presencia de las cepas GR-1® y RC-14® mediante la metodología de toma de huellas genómicas (ADNPAA-RCP). En el día 21, el GR-1® solo estaba presente en 2 mujeres y el RC-14® no estaba presente en ninguna de las participantes (Figura 4).



El estudio demuestra que las cantidades de GR-1® y RC-14® disminuyeron durante el período experimental <sup>12</sup>.

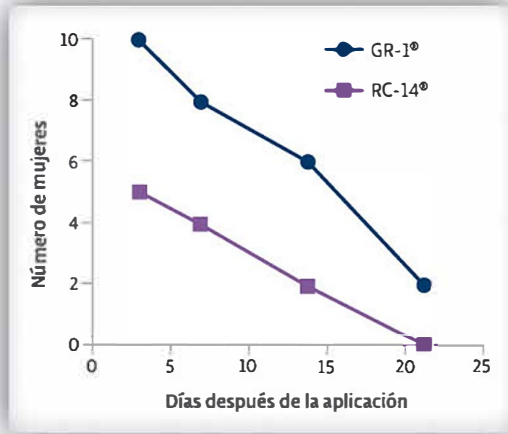


Figura 4 .Persistencia de *L. rhamnosus* GR-1® y *L. reuteri* RC-14® luego de la aplicación vaginal directa <sup>12</sup>.

En conjunto, estos estudios muestran que la detección vaginal del GR-1® y RC-14® (después de su aplicación oral o vaginal) disminuye gradualmente con el tiempo, que las cepas no pueden detectarse a los 30 días después de la administración y que los efectos son específicos de cada cepa.

**Además, dado que ambas se han encontrado en aislados bacterianos de muestras fecales y vaginales después de su administración oral, se puede concluir que estas cepas sobreviven al paso gastrointestinal y llegan a la vagina como bacterias viables <sup>12,5</sup>.**

## 10.- Vavig

**Marca:** Vavig

**Sustancias:** *Lactobacillus Reuteri* RC-14

*Lactobacillus rhamnosus* GR-1

**Presentación:** 15 y 30 Cápsulas

**Composición:** Cada cápsula contiene:

GÉNERO	ESPECIE	CEPA	UFC
<i>Lactobacillus</i>	<i>Reuteri</i>	RC-14	2,500 millones (2.5 X 10 <sup>9</sup> )
<i>Lactobacillus</i>	<i>Rhamnosus</i>	GR-1	2,500 millones (2.5 X 10 <sup>9</sup> )

### Indicaciones:

- Previene y restablece la microbiota vaginal en mujeres con diagnóstico de infección vaginal causada por Gardnerella, Tricomona o Cándida.
- Durante y después el uso de antimicótico y antibioterapia para restablecer y mantener la microbiota vaginal sana.
- Como profilaxis en pacientes con infección vaginal recurrente.
- Seguro para usarlo durante el embarazo.

### Dosis y vía de administración:

A partir de los 11 años, adolescentes, mujeres embarazadas, adultas y adulta mayor. Tomar 1 cápsula, 1 vez al día por 30 días.



**columbia**

Vanguardia en el desarrollo de probióticos para la salud de la microbiota.

## 11.- Conclusión

Existe evidencia suficiente de que la compleja microbiota presente en el tracto vaginal es efectiva para proporcionar resistencia frente a las enfermedades infecciosas. Sin embargo, la composición de esta microbiota puede verse alterada por factores alimenticios, ambientales y médicos, haciendo que el huésped se vuelva susceptible a contraer enfermedades. El tratamiento con probióticos restablece las condiciones naturales que permiten que la microbiota vaginal vuelva a su estado normal.

El tratamiento convencional para las infecciones vaginales causadas por bacterias son los antibióticos orales o vaginales. Desgraciadamente, la tasa de fracaso de estos tratamientos suele ser alta (20-30%) y la recurrencia de los padecimientos es muy común. Además, los tratamientos con antibióticos conllevan el riesgo de desarrollar resistencia a los mismos y de propiciar las infecciones vaginales por hongos (debido a que los antibióticos acaban con los lactobacilos del cuerpo). Todo esto, en combinación con la alta frecuencia de los efectos secundarios (aunque sean leves), hace que el tratamiento a largo plazo o los tratamientos repetidos con antibióticos puedan no ser la mejor opción.



## 12.- Referencias

- 1.- Valdovinos MA et al., Consenso mexicano sobre probióticos en gastroenterología Revista de Gastroenterología de México. 2017;82 (2):156---178
- 2.- Guarner F et al., Probióticos y prebióticos Guías Mundiales de la Organización Mundial de Gastroenterología  
<http://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/probiotics-and-prebiotics/probiotics-and-prebiotics-spanish>
- 3.- O'Toole PW, Cooney JC., Probiotic Bacteria Influence the Composition and Function of the Intestinal Microbiota Interdisciplinary Perspectives on Infectious Diseases 2008, Article ID 175285, doi:10.1155/2008/175285
- 4.- Álvarez-Calatayud G et al., La microbiota en la mujer; aplicaciones clínicas de los probióticos Nutr Hosp. 2015;32(Supl. 1):56-61
- 5.- Martín R et al., La microbiota vaginal: composición, papel protector, patología asociada y perspectivas terapéuticas Enferm Infecc Microbiol Clin 2008;26(3):160-7.
- 6.- Pineda-Murillo J et al., Candidosis vaginal. Revisión de la literatura y situación de México y otros países latinoamericanos Rev. Méd. Risaralda 2017; 23 (1): 38 – 44.
- 7.- Cancelo-Hidalgo MJ et al., Vaginitis por *Trichomonas* SEMERGEN. 2005;31(3):121-4 121
- 8.- Tarnow I Eficacia de los probióticos orales *Lactobacillus rhamnosus* GR-1® y *Lactobacillus reuteri* RC-14® para el tratamiento y la prevención de infecciones vaginales
- 9.- Martínez RCR et al., Improved treatment of vulvovaginal candidiasis with fluconazole plus probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 and *Lactobacillus reuteri* RC-14 Letters in Applied Microbiology 48 (2009) 269–274
- 10.- Anukam K et al., Augmentation of antimicrobial metronidazole therapy of bacterial vaginosis with oral probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 and *Lactobacillus reuteri* RC-14: randomized, double-blind, placebo controlled trial. Microbes Infect. 2006 May;8(6):1450-4. Epub 2006 Mar 29.
- 11.- Krauss-Silva L, Lopes MEM, Branco MA et al. (2010) Prevention of Spontaneous Preterm Delivery Associated with Intrauterine Infection: Randomized Clinical Trial of Probiotics - a Preliminary Report. Proc Int Sci Conf Probiot Prebiot, 38
- 12.- Burton JP, Cadieux PA, Reid G (2003) Improved understanding of the bacterial vaginal microbiota of women before and after probiotic instillation. Appl Environ Microbiol 69(1), 97-101.



**columbia**

VAVCOLMON0119151