

PROGRESOS de OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA

www.elsevier.es/pog



REVISIÓN

Revisión de la evidencia sobre la eficacia de los probióticos en la prevención de las infecciones del tracto urinario inferior y las infecciones vaginales

Gerard Urrútia^a, Anna Selva^a y Joaquim Calaf^{b,*}

^a Servei d'Epidemiologia Clínica i Salut Pública, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (IIB Sant Pau), Barcelona, España

^b Servei de Ginecologia i Obstetricia, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (IIB Sant Pau), Barcelona, España

Recibido el 4 de septiembre de 2012; aceptado el 5 de septiembre de 2012

Disponible en Internet el 28 de marzo de 2014

PALABRAS CLAVE

Lactobacilos;
Probióticos;
Enfermedades
urogenitales femeninas;
Infecciones del tracto
urinario;
Infecciones
genitourinarias

KEYWORDS

Lactobacillus;
Probiotics;
Female urogenital
diseases;
Urinary tract infections;
Genitourinary infections

Resumen

Objetivos: Identificar, evaluar la calidad y describir la evidencia científica sobre la eficacia y seguridad de los probióticos administrados por vía vaginal u oral, en la prevención de las infecciones de repetición del tracto urinario y las infecciones vaginales fúngicas y microbianas.

Métodos: Se realizó una búsqueda electrónica en PubMed, CENTRAL (Cochrane Library) y en el metabuscador TRIP Database utilizando los siguientes términos: «*Lactobacillus*», «Probiotics» y «Female urogenital diseases» o «Urinary tract infections» o «Genitourinary infections».

Resultados: De un total de 20 estudios que cumplían con los criterios de selección de esta revisión, se ha observado una tendencia favorable hacia el uso de los probióticos, especialmente en población de riesgo elevado de vaginosis bacteriana y vulvovaginitis candidiásica.

Conclusiones: Los probióticos son una opción prometedora en la prevención de recurrencias de infecciones del tracto urinario y de recomendación en infecciones vaginales, segura y costo-efectiva, especialmente en la población de mayor riesgo.

© 2012 SEGO. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Review of the evidence on the efficacy of probiotics in the prevention of lower urinary tract infections and vaginal infections

Abstract

Objectives: To identify, critically evaluate and describe the available scientific evidence on the efficacy and safety of oral or vaginal administration of probiotics in preventing recurrent urinary tract infections and microbial or fungal vaginal infections.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jcalaf@santpau.cat (J. Calaf).

Methods: An electronic search was performed in PubMed Central, the Cochrane Library and the meta-searcher TRIP databases using the terms: "Lactobacillus", "probiotics", "female urogenital diseases", "urinary tract infections" and "genitourinary infections".

Results: Of 20 studies that met the selection criteria for this review, a tendency to favor the use of probiotics was observed, especially in the population at high risk of bacterial vaginosis and fungal vulvovaginitis.

Conclusions: Probiotics are a promising option in the prevention of recurrences of lower urinary tract infections. Their use can be recommended as a safe and cost effective option especially in high risk subgroups.

© 2012 SEGO. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Aproximadamente un 75% de las mujeres sufrirán un episodio de vulvovaginitis candidiásica (VVC) en su vida y de estas un 40-55% presentará recurrencias. En el caso de vaginosis bacteriana (VB) se ha observado que hasta un 50% de las mujeres diagnosticadas presentan una segunda infección durante el primer año.

La primera línea de tratamiento de las infecciones vaginales son los antimicóticos o antibióticos, dependiendo de su etiología. En cualquier caso, muchas de estas infecciones recidivan y, por tanto, las pacientes, al cabo de un cierto periodo, han de ser tratadas nuevamente.

A pesar de que en la vagina normal pueden hallarse unas 15 especies bacterianas distintas, lo que se denomina biota vaginal, las más importantes son sin duda los *Lactobacillus*. La destrucción de la población de *Lactobacillus* es uno de los factores determinantes más importantes en las recurrencias de las vulvovaginitis infecciosas.

Estas bacterias desarrollan una serie de funciones esenciales: contribuyen a evitar las infecciones mediante el restablecimiento del equilibrio ecológico bacteriano, tienen una función de exclusión competitiva, reduciendo la adhesión o bloqueando la penetración de otros microorganismos. Otro factor es el pH ácido de la vagina, mantenido por la acción fermentativa de los *Lactobacillus* sobre el glucógeno, que previene la colonización por microorganismos que no toleran ese pH. Además, el peróxido de hidrógeno producido por algunas especies posee una potente acción antimicrobiana, letal para bacterias anaerobias. Y, finalmente, la producción de bacteriocinas, sustancias antimicrobianas de carácter fundamentalmente peptídico, producidas por los *Lactobacillus* con acción bactericida frente a cepas, incluso, distanciadas filogenéticamente de ellos.

Para reequilibrar una biota vaginal de forma más parecida a la normal, en los últimos años ha aparecido una nueva categoría de productos: los probióticos vaginales.

Los probióticos son microorganismos vivos que, utilizados en la cantidad adecuada, aportan un beneficio a la salud del huésped.

El objetivo de esta revisión es analizar las evidencias científicas publicadas sobre la eficacia y seguridad de los siguientes probióticos: *Lactobacillus plantarum*, *rhamnosus*, *gasseri*, *acidophilus* y *reuteri*, administrados por vía vaginal u oral, en la prevención de las infecciones del tracto urinario (ITU) y de las infecciones vaginales fúngicas y/o microbianas.

Métodos

Se seleccionaron exclusivamente aquellos estudios primarios que cumplieran las siguientes condiciones:

1. Se trataba de un ensayo clínico aleatorizado (ECA) o de un estudio controlado no aleatorizado.

En consecuencia, se excluyeron las series de casos o estudios sin grupo de control.

2. Se trataba de estudios que hubieran evaluado alguno de los probióticos arriba referenciados, ya fuera administrados por vía vaginal u oral.

En consecuencia, se excluyeron los estudios que hubieran evaluado cualquier otra cepa de Lactobacillus no incluida en la relación.

3. Se trataba de estudios realizados con el objetivo de prevenir las ITU y/o las infecciones vaginales (fúngicas y microbianas).

En consecuencia, se excluyeron los estudios realizados en el contexto del tratamiento de infecciones del tracto urinario y/o vaginal, donde los probióticos se utilizaron como alternativa al tratamiento antibiótico/antifúngico, en los que no se hubiera evaluado la tasa de recurrencias como una medida de resultado.

4. Se trataba de estudios que evaluaban resultados clínicos relevantes, especialmente los relacionados con las recurrencias.

En consecuencia, se excluyeron los estudios que únicamente habían evaluado población bacteriana o pH vaginal, como variables subrogadas.

Búsqueda bibliográfica

Se realizaron búsquedas electrónicas en PubMed, la Cochrane Library y el metabuscador TRIP Database para identificar estudios primarios (ensayos clínicos controlados aleatorizados o estudios controlados no aleatorizados) y revisiones sistemáticas basadas en ellos, así como guías de práctica clínica. Se utilizaron las revisiones sistemáticas y las guías de práctica clínica para localizar estudios primarios adicionales. Se incluyeron estudios escritos en inglés, español, francés, portugués e italiano. La estrategia de búsqueda utilizada fue la siguiente: («Lactobacillus» [Mesh] OR «Probiotics» [Mesh]) AND («Female urogenital diseases» [Mesh] OR «Urinary tract infections» [Mesh] OR «Genitourinary infections»).

El resultado obtenido fue un total de 870 referencias bibliográficas que, una vez cribadas de acuerdo a criterios

preestablecidos, permitieron la identificación de 20 estudios que cumplieron con los criterios de esta revisión.

Resultados

Eficacia de los probióticos en la prevención de las infecciones del tracto urinario inferior

Estudios que evaluaron la administración de probióticos vía vaginal

El uso de probióticos en forma de óvulos de administración vaginal se evaluó en 3 ECA¹⁻³ y en 2 estudios cuasiexperimentales^{4,5}. En general, los resultados de estos estudios indican que el uso de probióticos en forma de óvulos vaginales tiende a reducir la incidencia de ITU, especialmente en los estudios realizados en pacientes con síntomas al momento de su reclutamiento. El pequeño tamaño de los estudios dificulta poder detectar diferencias significativas en algunos estudios individuales. En algún caso, la evidencia a favor de *Lactobacillus* es indirecta o bien procedente de un estudio clínico no aleatorizado. En consecuencia, la evidencia disponible no puede considerarse concluyente en este grupo, aunque es prometedora, especialmente en población de alto riesgo.

Estudios que evaluaron la administración de probióticos vía oral

Un único ensayo clínico con muestra adecuada no encontró que los probióticos orales redujeran la incidencia de ITU⁶.

Eficacia de los probióticos en la prevención de la vulvovaginitis candidiásica

Estudios que evaluaron la administración de probióticos vía vaginal

Cuatro ECA evaluaron la eficacia de los probióticos administrados por vía vaginal en la prevención de la VVC⁷⁻¹⁰. Los resultados son discrepantes, sugiriendo un discreto efecto que debería ser confirmado mediante nuevos estudios bien diseñados. La evidencia indirecta sugiere que *Lactobacillus* podría ser una alternativa coste-efectiva en comparación con antibióticos en la prevención de recurrencias en población seleccionada de alto riesgo.

Estudios que evaluaron la administración de probióticos vía oral

Tres ECA^{9,11,12} y un estudio controlado no aleatorizado¹³ evaluaron la eficacia de los probióticos en la prevención de la VVC, con resultados discrepantes. El estudio con menor riesgo de sesgo⁹ no encontró un efecto favorable con la administración de *Lactobacillus* en términos de reducción de recurrencias; no obstante, el estudio se realizó en una población saludable de bajo riesgo, como lo prueba la baja incidencia en el grupo control y en la que la probabilidad de obtener un beneficio era baja. Por el contrario, los estudios realizados en poblaciones seleccionadas con mayor riesgo de recurrencia tienden a presentar resultados favorables a los *Lactobacillus*. Hay que tener en cuenta que las importantes limitaciones del diseño (tamaño pequeño, diseño abierto, elevadas pérdidas) impiden alcanzar una conclusión firme al respecto. Ante la ausencia de mención, en los estudios

publicados, de problemas de seguridad, es posible sustentar una recomendación débil a favor de la prescripción de *Lactobacillus* por vía oral en pacientes individuales con alto riesgo de recurrencias de VVC.

Estudios que evaluaron la administración conjunta: oral y vaginal

Los resultados sobre la combinación de *Lactobacillus* por vía oral y vaginal para la prevención de VVC no son concluyentes a partir de los datos de ECA^{9,10}.

Eficacia de los probióticos en la prevención de la vaginosis bacteriana

Suplementación del tratamiento antibiótico con probióticos

Cinco estudios valoraron la suplementación con *Lactobacillus* del tratamiento antibiótico en mujeres con diagnóstico de VB¹⁴⁻¹⁸. Los resultados tienden a mostrar que la adición de *Lactobacillus* reduce la tasa de recaídas a largo plazo, especialmente en las mujeres que responden inicialmente al tratamiento antibiótico. No obstante, aunque el tratamiento con *Lactobacillus* parece prometedor, especialmente en las pacientes con mayor riesgo de recurrencia, los resultados no son concluyentes. El efecto favorable observado con la adición de *Lactobacillus* sobre la composición de la biota y el pH vaginal parecería indicar un menor riesgo asociado de recurrencias, pero varios de los estudios no evaluaron específicamente este desenlace clínico.

Profilaxis de la vaginosis bacteriana recurrente con probióticos

Un ensayo clínico aleatorizado y controlado con placebo¹⁹ evaluó la eficacia de los probióticos por vía vaginal en la profilaxis de la VB en mujeres con VB recurrentes, encontrando un efecto beneficioso de los probióticos en términos de reducción de recurrencias tanto a corto (2 meses) como a largo plazo (11 meses). El mismo resultado se observó en un estudio cruzado realizado en población mixta¹².

Efecto de los probióticos en la composición de la biota vaginal de mujeres posmenopáusicas

Un ensayo clínico²⁰ que evaluó el efecto de la administración por vía oral de probióticos en la composición de la biota vaginal en mujeres posmenopáusicas encontró un resultado favorable a corto plazo, aunque el estudio no midió parámetros clínicos.

Seguridad de los probióticos

Pocos estudios han evaluado la seguridad de *Lactobacillus* de manera específica, aunque es de prever que los efectos adversos no sean frecuentes ni importantes. Su ocurrencia se evaluó en 10 estudios. En la mayoría no se informó de la detección de ninguno, siendo los efectos adversos que se comunicaron leves o moderados.

Resumen de los resultados de eficacia

Con el fin de facilitar la interpretación de los resultados individuales de los estudios mencionados a lo largo del artículo, se adjunta la representación gráfica de las variables

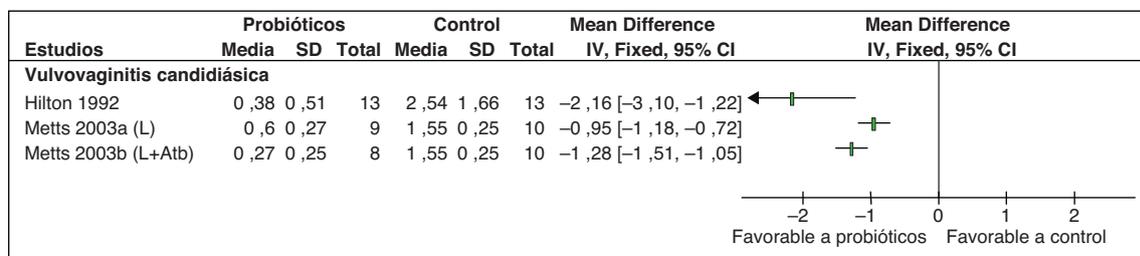


Figura 1 Variables continuas. Representación gráfica de los resultados (tasa media de episodios de vulvovaginitis candidiásica) observados en los estudios incluidos en la revisión. La figura muestra los datos crudos (media y desviación estándar) observados en el grupo experimental (las pacientes asignadas a recibir probióticos) y control, de cada estudio. En la parte derecha, la figura muestra gráficamente (diferencia de medias e intervalo de confianza del 95%) el resultado de la comparación entre ambos grupos, en cada estudio. No se han dado las condiciones para realizar un metaanálisis (combinación de los datos entre estudios). La inspección visual del gráfico tiene la finalidad únicamente de mostrar la consistencia en la dirección del efecto (favorable) observado con probióticos, pero no la de precisar la magnitud del efecto. L: *Lactobacillus*; L+Atb: *Lactobacillus* + antibiótico.

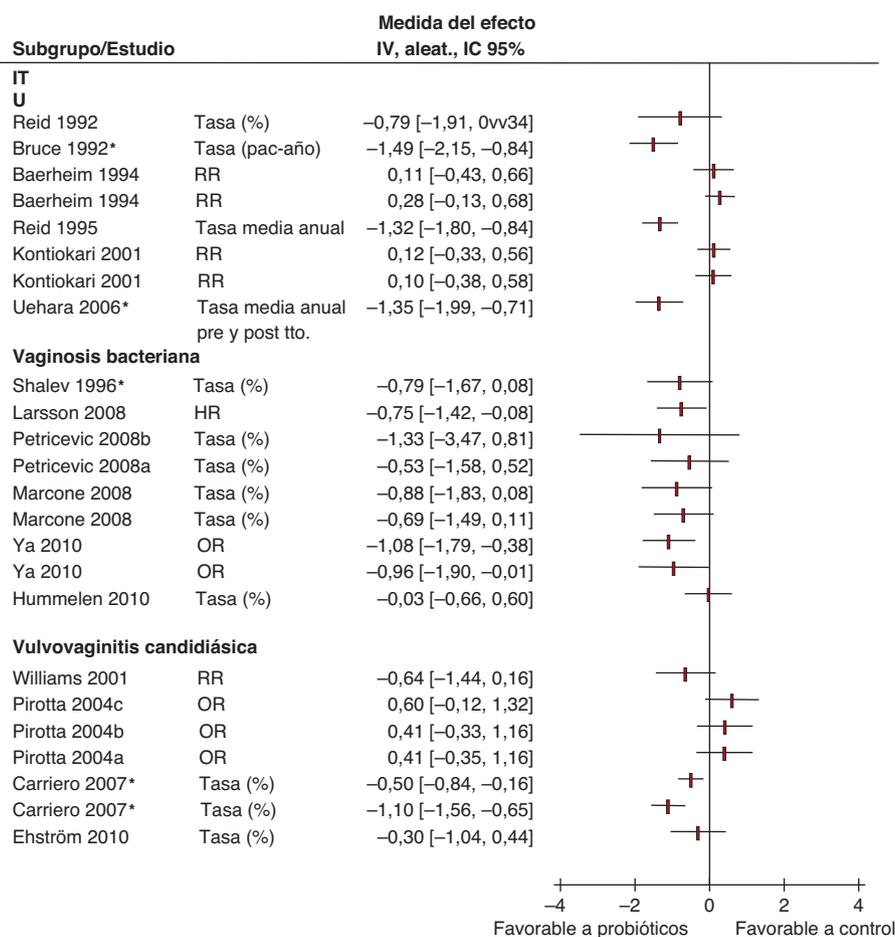


Figura 2 Variables dicotómicas. Representación gráfica de los resultados expresados como variable dicotómica (riesgo de presentar un episodio de infección), agrupados en subgrupos según el tipo de infección (ITU, vaginosis bacteriana y vulvovaginitis candidiásica). Como estos han sido reportados de formas muy diversas en los distintos estudios, la figura muestra directamente el valor numérico de la medida del efecto observada junto con el intervalo de confianza del 95%. En la parte derecha, la figura muestra gráficamente este mismo resultado de la comparación entre ambos grupos, en cada estudio. No se han dado las condiciones para realizar un metaanálisis (combinación de los datos entre estudios). La inspección visual del gráfico tiene la finalidad únicamente de permitir valorar hasta qué punto la dirección del efecto observado con probióticos es consistente, en cada uno de los subgrupos. *Estudio controlado no aleatorio. aleat.: modelo de efectos aleatorios; IV: método inverso de la varianza.

continuas (episodios de infección) (fig. 1) y dicotómicas (pacientes con infección) (fig. 2). No se ha podido realizar un metaanálisis, ya que los estudios presentan la información sobre recurrencias de manera muy variada no combinable y, además, en algunos estudios se han tomado diversos puntos temporales, lo que ha obligado a realizar transformaciones de los datos para poder representarlos de una forma gráfica. Estos gráficos deben considerarse como orientativos, informando *grosso modo* acerca del sentido o dirección del efecto observado (a favor o en contra de la intervención) pero no sobre la magnitud o tamaño del efecto.

En las representaciones gráficas de los resultados (figs. 1 y 2) se observa una tendencia general favorable para el uso de probióticos, especialmente en casos de VB y VVC.

En el caso del estudio de Pirota (2004), cuyo resultado no fue favorable a los probióticos, debe destacarse que la población analizada consistió en mujeres de bajo riesgo donde la probabilidad de observar un beneficio es menor que en otros estudios realizados en población seleccionada de mayor riesgo (mujeres con infecciones recurrentes). Los 3 resultados de este estudio que aparecen en la figura 2 corresponden a la comparación de cada una de las 3 ramas de tratamiento activo (*Lactobacillus* por vía oral, vaginal o la combinación de ambos) con placebo.

Otro estudio desfavorable fue Hummelen 2010, un estudio realizado en África que evaluó los probióticos orales en mujeres con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana y con vaginitis bacteriana.

Discusión

Los estudios realizados para evaluar la eficacia de los probióticos en la prevención de ITU y las infecciones vaginales adolecen, en su mayoría, de limitaciones de diseño y metodológicas que deben ser consideradas para la interpretación de sus resultados. Asimismo, deficiencias en el reporte de los estudios limitan la capacidad para valorar el riesgo de sesgo en muchos de estos estudios.

Uno de los problemas frecuentes observados, a pesar del limitado tamaño de la mayoría de los estudios, fueron las pérdidas. No obstante, parece razonable suponer que, en este tipo de estudios, se produzcan numerosas pérdidas en el seguimiento a largo plazo (especialmente de mujeres curadas o sin síntomas), lo que, eventualmente, conduciría a una posible infraestimación de los beneficios de los probióticos.

La evidencia indirecta, así como la procedente de numerosos estudios que han demostrado un efecto consistente en la normalización de la biota y del pH vaginal (variables subrogadas o intermedias), hacen pensar que los probióticos pueden tener un efecto clínico favorable sobre las recurrencias.

La SEGO ha actualizado recientemente el protocolo de infecciones vaginales, incluyendo la recomendación de probióticos en la prevención de las recidivas.

En consecuencia, la fuerza de la recomendación para el uso de probióticos en infecciones vaginales es más favorable para la población de mayor riesgo de recurrencias, donde *Lactobacillus* podría ser una alternativa coste-efectiva además de segura.

En cualquier caso, para obtener un mayor grado de evidencia en las situaciones mencionadas, serían deseables

estudios de investigación mejorados en su diseño, que utilicen metodologías y criterios estandarizados para facilitar la interpretación y la comparación de los resultados, que incluyan un mayor tamaño muestral, que sean a largo plazo y con un seguimiento más exhaustivo de las pacientes, así como que incluyan una evaluación de criterios de coste-efectividad, y que permitan evaluar la seguridad de una forma más sistemática.

Financiación

Revisión bibliográfica financiada por ISDIN.

Conflicto de intereses

El Dr. Joaquim Calaf ha actuado como asesor o participado en actividades educativas para las empresas Casen Fleet e ISDIN.

Agradecimientos

La recopilación bibliográfica y la valoración exhaustiva de la literatura han sido financiadas por ISDIN.

Bibliografía

- Baerheim A, Larsen E, Digranes A. Vaginal application of *Lactobacilli* in the prophylaxis of recurrent lower urinary tract infection in women. *Scand J Prim Health Care*. 1994;12:239–43.
- Reid G, Bruce AW, Taylor M. Influence of three day antimicrobial therapy and *Lactobacillus* vaginal suppositories on recurrence of urinary tract infections. *Clin Ther*. 1992;14:11–6.
- Reid G, Bruce AW, Talor M. Instillation of *Lactobacillus* and stimulation of indigenous organisms to prevent recurrence of urinary tract infections. *Microecol Ther*. 1995;23:32–45.
- Bruce AW, Reid G, McGroarty JA, Taylor M, Preston C. Preliminary results on the prevention of recurrent urinary tract infection in adult women using intravaginal lactobacilli. *Int Urogynecol J*. 1992;3:22–5.
- Uehara S, Monden K, Nomoto K, Seno Y, Kariyama R, Kumon H, et al. A pilot study evaluating the safety and effectiveness of *Lactobacillus* vaginal suppositories in patients with recurrent urinary tract infection. *Int J Antimicrob Agents*. 2006;28:S30–4.
- Kontiokari T, Sundqvist K, Nuutinen M, Pokka T, Koskela M, Uhari M. Randomised trial of cranberry-lingonberry juice and *Lactobacillus* GG drink for the prevention of urinary tract infections in women. *BMJ*. 2001;322:1571.
- Ehrström S, Daroczy K, Rylander E, Samuelsson C, Johannesson U, Anzén B, et al. Lactic acid bacteria colonization and clinical outcome after probiotic supplementation in conventionally treated bacterial vaginosis and vulvovaginal candidiasis. *Microbes Infect*. 2010;12:691–9.
- Williams AB, Yu C, Tashima K, Burgess J, Danvers K. Evaluation of two self-care treatments for prevention of vaginal candidiasis in women with HIV. *J Assoc Nurses AIDS Care*. 2001;12:51–7.
- Pirota M, Gunn J, Chondros P, Grover S, O'Malley P, Hurley S, et al. Effect of *Lactobacillus* in preventing post-antibiotic vulvovaginal candidiasis: a randomized controlled trial. *BMJ*. 2004;329:548–52.
- Metts J, Famula T, Trenev N, Clemens R. *Lactobacillus acidophilus*, strain NAS (H2O2 positive), in reduction of recurrent candidal vulvovaginitis. *J Appl Res*. 2003;3:340–8.

11. Hilton E, Isenberg H, Alperstein P, France K, Borenstein M. Ingestion of yogurt containing *Lactobacillus acidophilus* as prophylaxis for candidal vaginitis. *Ann of Int Med.* 1992;116:353–7.
12. Shalev E, Battino S, Weiner E, Colodner R, Keness Y. Ingestion of yogurt containing *Lactobacillus acidophilus* compared with pasteurized yogurt as prophylaxis for recurrent candidal vaginitis and bacterial vaginosis. *Arch Fam Med.* 1996;5:593–6.
13. Carriero C, Lezzi V, Mancini T, Selvaggi L. Vaginal capsules of *Lactobacillus Plantarum* P17630 for prevention of relapse of candida vulvovaginitis: an Italian multicentre observational study. *International Journal of Probiotics.* 2007;2:155–62.
14. Marcone V, Calzolari E, Bertini M. Effectiveness of vaginal administration of *Lactobacillus rhamnosus* following conventional metronidazole therapy: how to lower the rate of bacterial vaginosis recurrences. *New Microbiol.* 2008;31:429–33.
15. Marcone V, Rocca G, Lichtner M, Calzolari E. Long-term vaginal administration of *Lactobacillus rhamnosus* as a complementary approach to management of bacterial vaginosis. *Int J Gynaecol Obstet.* 2010;110:223–6.
16. Larsson P, Stray-Pedersen B, Rytting KR, Larsen S. Human lactobacilli as supplementation of clindamycin to patients with bacterial vaginosis reduce the recurrence rate; a 6month double-blind, randomized, placebo-controlled study. *BMC Women's Health.* 2008;8:3.
17. Petricevic L, Witt A. The role of *Lactobacillus casei rhamnosus* Lcr35 in restoring the normal vaginal flora after antibiotic treatment of bacterial vaginosis. *BJOG.* 2008;115:1369–74.
18. Hummelen R, Changalucha J, Butamanya NL, Cook A, Habbema JD, Reid G. *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 and *L. reuteri* RC-14 to prevent or cure bacterial vaginosis among women with HIV. *Int J Gynaecol Obstet.* 2010;111:245–8.
19. Ya W, Reifer C, Miller LE. Efficacy of vaginal probiotic capsules for recurrent bacterial vaginosis: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;203:120.e1–6.
20. Petricevic L, Unger FM, Viernstein H, Kiss H. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of oral lactobacilli to improve the vaginal flora of postmenopausal women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2008;141:54–7.