



EL USO DE PREBIOTICOS Y PROBIOTICOS EN LA INMUNIDAD DE LA MUJER

THE USE OF PREBIOTICS AND PROBIOTICS IN THE IMMUNITY OF WOMEN

TRABAJO FIN DE GRADO UNIVERSIDAD DE CANTABRIA FACULTAD DE ENFERMERÍA.
GRADO EN ENFERMERÍA

Alumna: Mónica Fernández Cámara
Directora: María Yolanda Martin Seco
Curso académico 2017/2018

AVISO RESPONSABILIDAD UC

Este documento es el resultado del Trabajo Fin de Grado de un alumno, siendo su autor responsable de su contenido. Se trata por tanto de un trabajo académico que puede contener errores detectados por el tribunal y que pueden no haber sido corregidos por el autor en la presente edición. Debido a dicha orientación académica no debe hacerse un uso profesional de su contenido. Este tipo de trabajos, junto con su defensa, pueden haber obtenido una nota que oscila entre 5 y 10 puntos, por lo que la calidad y el número de errores que puedan contener difieren en gran medida entre unos trabajos y otros, La Universidad de Cantabria, el Centro, los miembros del Tribunal de Trabajos Fin de Grado, así como el profesor tutor/director no son responsables del contenido último de este Trabajo.”

INDICE

RESUMEN	Página 4
ABSTRACT	Página 4
1. INTRODUCCIÓN.....	Página 4
1.1. OBJETIVO GENERAL Y ESPECÍFICOS.....	Página 6
1.2. METODOLOGÍA	Página 6
1.3. DESCRIPCIÓN BREVE DE CADA CAPÍTULO.....	Página 7
2. CAPÍTULOS	
2.1. MICROBIOTA Y SU RELACIÓN CON LA SALUD	
2.1.1. NICHOS ECOLOGICOS.....	Página 8
2.1.2. FUNCIONES MICROBIOTA	Página 10
2.1.3. COLONIZACIÓN Y EVOLUCIÓN EN EL SER HUMANO.....	Página 10
2.1.4. ENFERMEDADES RELACIONADAS CON ALTERACIONES DE LA MICROBIOTA	Página 11
2.2. USO DE LAS BACTERIAS EN EL MANTENIMIENTO Y RECUPERACIÓN DE LA SALUD	
2.2.1. PROBIÓTICOS.....	Página 14
2.2.2. PREBIÓTICOS	Página 15
2.2.3. SIMBIÓTICOS	Página 16
2.2.4. TRASPLANTE FECAL.....	Página 16
2.2.5. SEMBRADO VAGINAL.....	Página 17
2.3. PATOLOGÍA PROPIA DE LA MUJER, CUIDADOS ESPECIFICOS	
2.3.1. PATOLOGÍA DE LA MAMA.....	Página 17
2.3.2. PATOLOGÍA UROGENITAL.....	Página 18
A. PATOLOGÍA DE LA VAGINA.....	Página 19
VAGINOSIS BACTERIANA	
CANDIDIASIS VULVOVAGINAL	
B. INFECCIONES DEL TRACTO URINARIO.....	Página 22
2.4. HÁBITOS DE VIDA SALUDABLES PARA EL MANTENIMIENTO DE LA MICROBIOTA.....	Página 23
3. CONCLUSIONES.....	Página 26
4. BIBLIOGRAFÍA.....	Página 27

RESUMEN

Aunque hasta ahora solo se ha tenido en cuenta la aparición de microorganismos oportunistas en su capacidad de generar enfermedades, es en este momento cuando se empieza a dar verdadera importancia a todos los microorganismos que “viven” con nosotros y cómo su disbiosis posibilita la aparición de ciertas patologías. La microbiota autóctona está relacionada con diversidad de procesos vitales en el ser humano, es por ello que un desequilibrio en ella, ocasiona consecuencias en la salud. Al ser este desbalance causa de enfermedades altamente prevalentes y de especial trascendencia, (obesidad, enfermedad inflamatoria intestinal, diabetes, enfermedades urogenitales...), se busca el manejo de estos microorganismos como estrategia terapéutica. Es en este punto donde aparecen los conceptos de prebiótico y probiótico. Su eficacia en el tratamiento y profilaxis de enfermedades como mastitis y vaginosis bacteriana es un hecho probado. El uso terapéutico de éstos en enfermedades relacionadas con la mujer está en auge y aunque se requieren mayores estudios in vivo, los efectos probados hasta el momento son positivos y alentadores.

Palabras clave: Microbiota, prebiótico, probiótico, uso terapéutico, mujer.

ABSTRACT

Even though only the capacity of opportunist microorganisms to cause diseases have been taken into account, it is at the present time when we start giving real importance to all the microorganisms which “live” with us and how their disbiosis makes it possible the emergence of several pathologies. The microbiota is related to a number of vital processes which happen in the human being. That is why an imbalance of the microbiota brings consequences in our health which leads to different highly prevalent diseases of great importance, (obesity inflammatory bowel disease, diabetes, urogenital diseases...), so a managing of these microorganisms as a treatment strategy is being searched for. It is at this point when concepts such as prebiotic and probiotic come out. Their efficiency in the treatment and prophylaxis of diseases like mastitis and bacterial vaginosis is a proven fact. The therapeutic use of these in diseases related to the woman is flourishing and although bigger in vivo studies and required, the proven effects so far are positive and encouraging.

Key words: Microbiota, prebiotic, probiotic, therapeutic use, woman.

1. INTRODUCCIÓN

Aunque solo se ha tenido en cuenta la capacidad de los microorganismos oportunistas en su capacidad de generar enfermedades, es en este momento cuando se le empieza a dar verdadera importancia a los microorganismos que habitan en nosotros y como alteración posibilita la aparición de ciertas patologías.

La microbiota autóctona es el conjunto de microorganismos que colonizan la piel y mucosas (1). Es un tema muy complejo al que no se ha concedido importancia hasta tiempos recientes, en los que se ha empezado a analizar su influencia en el organismo y en el mantenimiento o pérdida de la salud. En los últimos años ha crecido exponencialmente el número de publicaciones científicas sobre el tema. Esta comunidad de microorganismos vivos reunidos en un nicho ecológico determinado, cumple importantes funciones para la salud como: barrera protectora, metabólica, de absorción de nutrientes, inmunológicas y de síntesis de vitaminas (2,3).

El microbioma humano, está formado por el conjunto de microorganismos, sus genes y sus metabolitos. Por otro lado, hay un tercer término, es el metagenoma, que abarcaría el estudio de las cadenas de ADN y ARN tanto humano como microbiano. La simbiosis entre este conjunto

de genes y el del cuerpo humano, ha llevado a determinar que cuando el equilibrio entre ambos se pierde (disbiosis), se da la oportunidad de enfermedad (3,4).

El fenómeno de la disbiosis puede ocurrir por diversos motivos como alimentación inadecuada, usos de antibióticos de amplio espectro, procesos inflamatorios crónicos, cambios fisiológicos relacionados con el envejecimiento, el estrés... (5).

Se está postulando la relación entre las alteraciones en la microbiota con la aparición de enfermedades autoinmunes, y aunque hay trabajos en esta línea de investigación aún no se cuenta con resultados definitivos, posiblemente sea una línea prometedora de desarrollo en el futuro (6).

Numerosos autores han querido evidenciar la relación entre el desbalance de la microbiota y determinadas enfermedades como:

- Alteraciones del tracto digestivo: bucodentales, diarreas, enterocolitis, *Helicobacter pylori*, enfermedad inflamatoria intestinal, úlcera gastrointestinal, enfermedad de Crohn...
- Infecciones respiratorias.
- Alteraciones del sistema inmune: alergias, asma, enfermedades de la piel...
- Obesidad: patología que está íntimamente ligada con otras patologías isquémicas y diabetes.
- Trastorno del espectro autista.
- Cáncer: colorrectal.
- Enfermedades genitourinarias (7-10).

Estas enfermedades ocasionan importantes alteraciones en el bienestar de la población y disparan el gasto sanitario. A día de hoy preocupa su tratamiento, pero más si cabe la prevención, entre otros muchos argumentos para que la repercusión en costes económicos sea menor.

El tratamiento y el abordaje terapéutico de la obesidad padecida por el 16.9% de la población adulta de nuestro país, por ejemplo, es de vital importancia pues está demostrado que es un factor clave en la aparición de patologías como diabetes mellitus y cardiopatía isquémica, causa número uno de muertes en nuestro país (11).

Las infecciones del trato urogenital son un motivo frecuente de consulta en atención primaria, además provocan una importante repercusión psicosocial en las mujeres que las padecen. Específicamente las infecciones del trato urinario (ITU) son una importante causa de morbilidad y un motivo muy frecuente de asistencia médica (12). La ITU con mayor prevalencia es la bacteriana ocasionada por el *E. Coli*, se dan alrededor de 4 millones de casos al año, y el 25% de ellos son recurrentes (13).

Lo mismo ocurre con la candidiasis vulvovaginal, el 75% de las mujeres han tenido un episodio en su vida y el 40-50% ha padecido recidivas (14).

A pesar de que estas enfermedades han existido siempre, hasta la última década no se ha demostrado que en su etiopatogenia está implicado el desbalance del microbioma, por lo que una línea de actuación podría consistir en ayudar al organismo a recuperar el equilibrio del ecosistema interno.

Por otra parte, el consumo abusivo y en ocasiones injustificado de antibióticos, ha condicionado el aumento de las resistencias a éstos, lo que ha supuesto la necesidad de estudio de otras perspectivas de tratamiento y prevención de las enfermedades bacterianas (15).

Para restaurar el equilibrio perdido, además de eliminar los factores etiológicos relacionados fundamentalmente con la dieta, stress, uso de antibióticos..., se puede introducir el uso de probióticos y prebióticos.

La capacidad de mejorar y restaurar el equilibrio entre las dos partes implicadas es tal, que la FAO/OMS en 2001 redefinió el concepto de probiótico como “microorganismos vivos que, cuando se administran en cantidades apropiadas, confieren al huésped un beneficio para la salud” (6).

También se cuenta con la ayuda de los prebióticos que son glúcidos no digeribles, que estimulan el crecimiento o la actividad de los microorganismos autóctonos, resultando un beneficio para la salud.

Existen combinaciones de ambos que producen una acción sinérgica y que son los denominados simbióticos (1).

Los mecanismos de acción de los probióticos son muy dispares ya que no todos actúan de la misma manera sobre el hospedador, lo que lleva a la importancia de su estudio. Los probióticos pueden actuar en el huésped a distintos niveles:

1. Competición con bacterias nocivas por:
 - Desplazamiento de su sitio de unión al epitelio.
 - Inhibición de su crecimiento y/o muerte mediante la producción de compuestos antibacterianos o reducción del pH.
2. Mejora de la función de barrera intestinal.
3. Producción de nutrientes importantes para la función intestinal.
4. Inmunomodulación (16, 17).

1.1. OBJETIVO GENERAL Y ESPECÍFICOS.

El objetivo general del trabajo es analizar la implicación del uso de los prebióticos y probióticos en la prevención y tratamiento de enfermedades.

Los objetivos específicos son:

- Identificar la relación entre la microbiota y el proceso de enfermar.
- Explicar la influencia de la disbiosis en la aparición de enfermedades genitourinarias.
- Analizar los posibles beneficios del uso de prebióticos y probióticos en la resolución de los procesos genitourinarios en la mujer.
- Revisar recomendaciones sobre hábitos de vida que favorezcan el mantenimiento de la microbiota en el organismo.

1.2. METODOLOGÍA.

El trabajo es una revisión bibliográfica para la cual se ha realizado la búsqueda en las siguientes bases de datos: Scopus, Dialnet, Google Académico, Scielo, Web of Science, PubMed entre otras, todas ellas han sido consultadas a través de la Biblioteca de la Universidad de Cantabria. Además, se ha consultado Cochrane library a través de la biblioteca virtual Menéndez Pelayo. Asimismo, se han utilizado varias páginas web de organizaciones como: la Organización Mundial de la Salud (OMS), Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO), La Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO), la Asociación Científica Internacional de Probióticos y Prebióticos (ISAPP)...

Los criterios de inclusión que se han utilizado son: la ventana temporal del 2013 a la actualidad, que los trabajos estén disponibles en español o inglés y que estuvieran disponibles online. Los booleanos utilizados han sido “AND” y “OR”. Asimismo se han podido utilizar trabajos de mayor antigüedad por considerar relevante la información aportada.

Las palabras clave según términos MeSH y DeCS son las siguientes:

MeSH: probiotics, prebiotics, immunity, health, woman, therapeutic use, microbiota, vulvovaginal, urinary tract.

DeCS: Probióticos, prebióticos, inmunidad, salud, mujer, uso terapéutico, microbiota, vulvovaginal, sistema urinario.

1.3. DESCRIPCIÓN BREVE DE CADA CAPÍTULO.

CAPITULO 1: MICROBIOTA Y SU RELACIÓN CON LA SALUD

En este capítulo se expondrá la distribución de la microbiota a lo largo del cuerpo humano, las principales funciones de la misma en el organismo, cómo se produce la colonización por parte de ésta y las principales patologías con las que se la relaciona, exponiendo brevemente la importancia de las mismas en la población mundial y qué función tiene la microbiota en cada una de ellas.

CAPITULO 2: USO DE LAS BACTERIAS EN EL MANTENIMIENTO Y RECUPERACIÓN DE LA SALUD

Durante este capítulo se explicarán las diferentes alternativas con las que se cuenta en la actualidad para recuperar el equilibrio de la microbiota. Probióticos, prebióticos, simbióticos y trasplante fecal son las estrategias planteadas.

CAPITULO 3: PATOLOGIA PROPIA DE LA MUJER, CUIDADOS ESPECIFICOS

Apartado que da nombre al título del presente trabajo, en el se llevará a cabo una revisión bibliográfica sobre las principales patologías que afectan a la mujer en relación a una alteración de los microorganismos que residen en ellas.

CAPITULO 4: HÁBITOS DE VIDA SALUDABLES PARA EL MANTENIMIENTO DE LA MICROBIOTA

Se exponen las medidas higiénico-dietéticas recomendadas para un mantenimiento óptimo tanto de la microbiota intestinal, como de la vaginal.

2. CAPÍTULOS

2.1. MICROBIOTA Y SU RELACIÓN CON LA SALUD

La diversidad taxonómica de los microorganismos que conforman la microbiota autóctona se compone de: *eucariotas*, *arqueas*, *bacterias* y *virus*. La relación que se origina de la interacción entre las dos partes implicadas, huésped y hospedador, se denomina mutualismo, pues ambas especies se ven beneficiadas la una de la otra. Los seres humanos mantienen una relación simbiótica con este grupo de microorganismos, hasta tal punto que la vida sería imposible en su ausencia.

El conocimiento de la existencia de estos microorganismos no es actual, ya a finales del siglo XIX se realizaron estudios de la microbiota de las heces y su relación con la fisiología de la digestión. También se conocía ya la importancia de los lactobacilos de la cavidad vaginal y su papel en la protección de ésta. El desarrollo de nuevas tecnologías y la posible relación de estos microorganismos con determinadas patologías ha supuesto que en los últimos 15 años haya aumentado su estudio (1).

2.1.1 NICHOS ECOLOGICOS

El ecosistema humano está siendo estudiado por medio de dos proyectos internacionales, el Human Microbiome Project (HMP) y el Proyecto MetaHIT, a través de los estudios realizados se han establecido diferentes nichos ecológicos en humanos sanos (4,18). (Tab 1)

Región del cuerpo	Lugar del cuerpo
Intestino	Heces
Cavidad oral	Mucosa bucal
	Paladar Duro
	Encía queratinizada
	Amígdala palatina
	Saliva
	Placa subgingival
	Placa supragingival
	Garganta
	Dorso lingual
Vías respiratorias	Fosas nasales anteriores
Piel	Fosas antecubital izquierda y derecha
	Pliegues retroarticulares izquierdo y derecho
Vagina	Vagina media
	Fórnix posterior
	Introito vaginal

Tab 1. Nichos ecológicos en humanos.

En cada una de estas regiones se encuentra una variedad muy amplia de microbiota, diferente a su vez entre ellas.

La piel es la capa más superficial del cuerpo. Es una superficie que a simple vista se puede pensar que es fácilmente colonizable, pero sus características propias (superficie seca, áspera y escasa en nutrientes) lo imposibilitan en gran medida. Está “habitada” en su mayor parte por bacterias, siendo las más comunes las corinebacterias, propionibacterias y el *S. Epidermidis*. Dentro de los folículos pilosos encontramos hongos, en su mayoría del género *Malassezia*.

Esta superficie no está colonizada de manera uniforme por lo que podemos diferenciar la piel en dos zonas, la seca, con poca presencia de microorganismos, pero muy variados, y la húmeda que correspondería a los pliegues donde encontramos unas glándulas que además de secretar sudor, segregan un lubricante que evita el rozamiento y que sirve de nutriente para estos microorganismos siendo el producto de desecho originado por estos microorganismos el que ocasiona el mal olor. Por último, las glándulas sebáceas donde predominan propionibacterias y

Malassezia, que degradan los lípidos presentes del “sebum” y liberan ácidos, ocasionando un descenso del pH de la piel (1).

El tracto respiratorio es otro de los lugares en los que hay presencia de microorganismos. Hasta no hace mucho se pensaba que la vía inferior era estéril. Pero los últimos avances han corroborado que esto no es así. Las características ambientales de esta área como son la humedad el pH, la oxigenación y la temperatura confieren a este lugar la capacidad de albergar un microbioma único y extenso (2).

El tracto digestivo humano es el nicho ecológico que posee menos que abarca más cantidad y variedad de microorganismos. Se calcula que puede haber alrededor de 2 billones. Está dividido en diferentes partes, cada una de las cuales presenta un tipo diferente de microbiota. En la boca encontramos multitud de bacterias, protozoos y levaduras. Estos microorganismos son los causantes en muchas ocasiones de las caries y las aftas que surgen a menudo en la boca. Si continuamos el recorrido del tubo digestivo, tenemos el esófago que más que poseer microbiota específica es un lugar de paso. En el estómago debido a su pH ácido, encontramos fundamentalmente lactobacilos y en el 40% de personas el *Helicobacter Pylori*, bacteria causante de numerosas patologías gástricas. El intestino delgado contiene el ácido que pasa del estómago, la bilis y los jugos pancreáticos, al igual que en el estómago la cantidad de microorganismos es escasa. Una vez en el colon, se halla la mayoría de la microbiota de nuestro cuerpo, se estima que los humanos portan de 500 a 1000 especies de bacterias en esta parte del tracto digestivo. La mayoría de las bacterias que encontramos en el intestino grueso son firmicutes y bacteoides, seguido por las actinobacterias y *E. Coli*.

Por último, tenemos el tracto urogenital, dentro de él se tiene que diferenciar el femenino del masculino, pues hay diferencias significativas entre un sexo y otro. Mientras que en el hombre la microbiota es casi inexistente debido a que la orina lava la uretra y a que el orificio de salida está alejado del ano, en las mujeres es algo más complejo. (1)

La primera gran diferencia sería la presencia del orificio de la vagina entre el ano y la uretra. La vagina es un nicho ecológico importante y con verdadera trascendencia en cuanto a la microbiota. Esta cavidad se encuentra recubierta por una secreción rica en nutrientes como la glucosa por lo que es muy colonizable por ciertos tipos de bacterias. Las características y por ende los microorganismos de la vagina, cambian a lo largo de la vida y del momento del ciclo menstrual (19). (Tab 2)

	Neonato	1 mes	Pubertad	Madurez sexual	Embarazo	Menopausia
Estrógenos	++	-	+	++	+++	-
Glucógeno	+	-	+/-	+	++	-
pH	4-5	7	7-5	4-5	3.5-4.5	6-7
Microbiota	Estéril-lactobacilos	Escaso	Mixto	Lactobacilos	Lactobacilos	Mixto

Tab 2. Fluctuaciones de la microbiota vaginal en función de los cambios fisiológicos que aparecen en las diferentes etapas de la vida

La segunda diferencia es la longitud de la uretra, al ser la uretra de la mujer más corta el orificio uretral queda cercano al orificio anal, haciendo que éste sea mucho más fácil de contaminar con materia fecal.

2.1.2. FUNCIONES DE LA MICROBIOTA

El Human Microbiome Project HMP también ha determinado diferentes funciones que cumple el microbioma en nuestro organismo, entre las funciones encontramos:

- Función metabólica: las bacterias fermentan los carbohidratos de la fibra dietética lo que conduce a la formación de ácidos grasos de cadena corta como acetato, propionato y butirato que son absorbidos por el colon. Estos ácidos grasos tienen entre otras funciones un potente efecto antiinflamatorio, actúan a nivel celular repasando lesiones del epitelio y regulan el almacenamiento de la grasa corporal.
 - Propionato: la mayor parte es metabolizado por el hígado y actúa reduciendo el colesterol y la glucosa.
 - Butirato: sirve de combustible para los colonocitos.

La microbiota intestinal también se encarga de sintetizar la vitamina K y varios componentes de la vitamina B. Sintetiza ciertos aminoácidos esenciales, lo que provoca una menor necesidad de ingestión de estos (1,4).

- Función protectora: la microbiota protege de la invasión de patógenos mediante dos mecanismos diferentes:
 - Mediante competición por el sitio de unión y los nutrientes esenciales. La microbiota residente impide que las bacterias exógenas se asienten, actuando como barrera. Es por esto, que cuando se produce un descenso de las bacterias endógenas, aumenta la oportunidad de colonización por las patógenas.
 - Producción de compuestos antimicrobianos: generan productos con capacidad tóxica como el agua oxigenada.
 - Coagregación de patógenos: algunas bacterias se pegan a los organismos invasores e impiden su unión a la mucosa.
 - Modulación del sistema inmune: La IgA secretora (IgA S) producida por el tejido linfático forma complejos con la microbiota autóctona induciendo la producción de compuestos antiinflamatorios (IL-10) que contribuyen a la transformación de la IgA S en IgA, uno de cuyo cometido es la protección frente a las infecciones bacterianas(1, 4, 20, 21).
- Función trófica: el butirato obtenido a través de la fermentación de los carbohidratos juega un papel importante en la maduración de la mucosa y la reparación de un daño en ésta. Además todas estas bacterias producen gran variedad de sustancias que ayudan al crecimiento y metabolismo epitelial.
- Función nerviosa: los últimos estudios relatan cómo el eje cerebro-intestino puede estar relacionado, y como la alteración de la microbiota puede ocasionar enfermedades cerebrales, alteración del desarrollo y aprendizaje, alteración de la memoria y del comportamiento. Dentro de este proceso están implicados nuevamente los ácidos grasos de cadena corta que modulan y actúan como sustratos energéticos (20).

2.1.3. COLONIZACIÓN Y EVOLUCIÓN EN EL SER HUMANO

El asentamiento de la microbiota del organismo se produce en el momento del parto al tomar contacto con la microbiota vaginal e intestinal procedente de la madre. Si bien es cierto que los últimos estudios describen que el feto podría no estar en un ambiente estéril durante la gestación como se pensaba anteriormente, ya que se ha hallado la presencia de lactobacilos en líquido amniótico, sangre del cordón umbilical o meconio del recién nacido (22).

Durante la lactancia materna se produce un aumento de bacterias que colonizan el intestino del neonato. Las bacterias que encontramos en la leche materna, son aquellas procedentes del intestino de la madre debido al establecimiento de la circulación entero-mamaria durante los últimos meses de gestación y lactancia (19). Estas bacterias estimulan el sistema inmune en mayor medida que las que se encuentran en la leche de fórmula (22). Por tanto la microbiota post natal va a estar influenciada por diversos factores como son: el tipo de nacimiento (vaginal o cesárea), tipo de alimentación (lactancia materna o artificial), las condiciones higiénicas y sanitarias...

A lo largo de los primeros años de vida la microbiota es cambiante, es a los dos años cuando se puede empezar a considerar que esta microbiota es adulta y estable hasta la vejez momento en el que la diversidad y el dinamismo disminuyen. El desarrollo por tanto de esta microbiota durante los dos primeros años de vida es fundamental para disminuir el riesgo de desarrollar enfermedades que pueden persistir en la edad adulta (20,21). (Fig. 1)

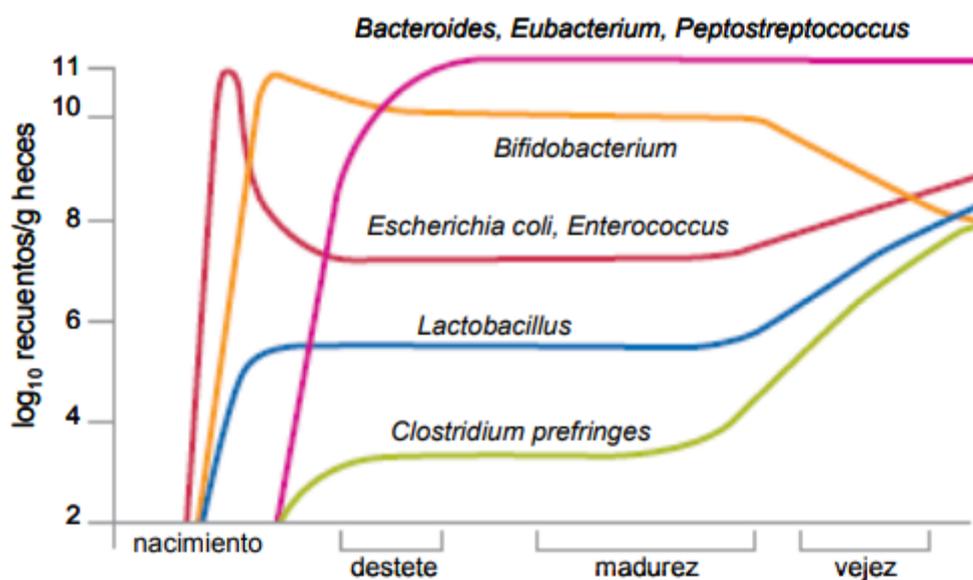


Fig 1. Cambio de la microbiota intestinal a lo largo del ciclo vital.

2.1.4. ENFERMEDADES RELACIONADAS CON ALTERACIONES EN LA MICROBIOTA

Hay un creciente número de enfermedades tanto infecciosas como no infecciosas relacionadas con la alteración de la microbiota. Desde hace años se ha postulado la relación entre la microbiota y las enfermedades infecciosas y la patología digestiva, pero últimamente se están añadiendo enfermedades bucodentales, fibrosis quística, EPOC, enfermedades del tracto urinario, enfermedades metabólicas como la diabetes y la obesidad...a la lista de enfermedades en las que la disbiosis puede tener un componente importante.

ALTERACIONES BUCALES: A lo largo de la historia la microbiota bucal ha sufrido variaciones debido a la incorporación de cambios en las medidas higiénico-dietéticas. La incorporación de bebidas azucaradas o el tabaco han favorecido la aparición de caries y enfermedades periodontales que dan lugar a fenómenos como la halitosis. La alteración de la microbiota bucodental provoca efectos negativos en la salud tanto a nivel local como sistémico. A nivel local una microbiota alterada produce patologías como caries, gingivitis, periodontitis..., pero también tiene efectos negativos sistémicos como:

- Las bacterias de la boca reducen los nitratos de la dieta en nitritos. Estos, al ser tragados, se transforman en óxido nítrico que tiene acción antimicrobiana y es un potente vasodilatador, por lo que tiene un efecto directo sobre la salud cardiovascular. El nitrito también estimula la producción de moco gástrico. Por lo que una alimentación rica en nitratos favorece una microbiota nitrato-reductasa y en consecuencia mejora la salud cardiovascular. Por el contrario, el aumento de óxido nítrico interactúa formando aniones peroxinitrico que producen daño celular. Todas estas relaciones aún necesitan más estudios a gran escala.
- También se estudia la relación entre la periodontitis y el mayor riesgo de padecer enfermedades como: episodios isquémicos cardiovasculares, obesidad, partos prematuros y/o bajo peso al nacer, diabetes mellitus tipo 2, cáncer colorrectal, enfermedades respiratorias... muchas de estas patologías son crónicas y son causa frecuente de muerte en el mundo industrializado (23).

OBESIDAD: Estudios recientes investigan sobre la relación entre el estado de la microbiota y la obesidad. Numerosos estudios han comparado la microbiota de ratones obesos y delgados observando que en los primeros hay un descenso de la cantidad de bacterias bacteroides y un aumento de firmicutes. Paralelamente en humanos se ha podido demostrar que aumenta la cantidad de firmicutes y actinobacterias pero no es concluyente que el número de bacteroides este disminuido. Así mismo, trasplantaron materia fecal de un ratón obeso a uno delgado y se observó que este último aumentaba su cantidad de grasa corporal (24).

Esta relación que se establece entre la obesidad y los cambios de la microbiota puede ser debido a la acción de los siguientes mecanismos:

- La acción de los AGCC, que como se ha explicado anteriormente son producto de la acción metabólica de la microbiota y realizan importantes funciones en beneficio de nuestra salud. Además los AGCC se relacionan con una disminución del apetito y de la ingesta de comida. Todo esto forma parte de un complejo mecanismo de regulación del metabolismo en el que las bacterias de nuestro organismo son las principales protagonistas.
- El sistema cannabinoide (eCB): está formado por un conjunto de receptores cannabinoide que se encuentran repartidos sobre todo en el cerebro y sistema nervioso. Se encargan de regular la expresión de mediadores anorexigénicos y orexigénicos, que están involucrados en gran cantidad de procesos fisiológicos incluyendo el apetito. Este efecto se produce por el bloqueo de los receptores CB1 y CB2. (21,25).

DIABETES: Los últimos experimentos con pacientes que padecían diabetes mellitus tipo 2 comparados con pacientes con niveles de glucosa normales muestran que la cantidad de firmicutes (productores de AGCC) había disminuido, y por el contrario los bacteroides y las betaproteobacterias habían aumentado. Los mecanismos por los cuales se relaciona la microbiota con la diabetes son:

- La permeabilidad intestinal y endotoxemia: Una dieta rica en grasas condiciona una alteración de la microbiota presente en intestino provocando un aumento en la permeabilidad del epitelio a los lipopolisacáridos (LPS) y un aumento de su

concentración en plasma, proceso conocido por endotoxemia. Se ha demostrado que el LPS derivado de la dieta puede actuar induciendo la respuesta inmune, provocando que se liberen citoquinas inflamatorias que inducen resistencia a la insulina(25).

- Sistema endocannabinoide: la microbiota modula este sistema en el intestino, y este es el encargado de controlar la permeabilidad del epitelio a través del receptor CB1. Si el receptor es bloqueado mejora la función de la barrera intestinal. También este receptor y el CB2 tienen relación con la modulación de los niveles de glucosa. El bloqueo y activación de CB1 y CB2 respectivamente, mejoran la tolerancia a la glucosa en ratas (21).

ENFERMEDADES GASTROINTESTINALES: Son muchas las patologías digestivas que se cree relacionadas con una alteración de la microbiota.

- La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) de la que forman parte dos patologías de relevante interés clínico como son la Enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerosa (CU), se caracteriza por una inflamación crónica del tracto digestivo. A pesar de tener un origen multicausal se ha demostrado que la alteración de la microbiota predispone a padecer ambas enfermedades. Los principales hallazgos en relación al mecanismo etiopatogénico con respecto a la disbiosis que se han expuesto son los siguientes: por un lado se ha visto un aumento de la concentración de bacterias sobre la mucosa, pero una disminución de la diversidad de éstas. Por otro lado, se ha observado un aumento de bacterias proinflamatorias asociado a una disminución de las antiinflamatorias como son las del género firmicutes y bacteroidetes. También se dan diferencias entre ambas patologías mientras que en la CU se ha visto una disminución de bacterias productoras de butirato, en la EC éstas aumentan. Otras teorías sugieren que podrían ser ciertas bacterias las que originasen la enfermedad.
- Síndrome del intestino irritable: como en el resto de patologías, las causas por las que se da esta enfermedad son varias, entre ellas factores genéticos, ansiedad, depresión y la alteración en la microbiota entre otros. Disbiosis, sobrecrecimiento bacteriano, aumento de la relación firmicutes/bacteroides, disminución del número de *bifidobacterium* y *faecalibacterium* y la alteración del eje microbiota-intestino-cerebro son los principales hallazgos en relación con la microbiota.
- Cáncer colorrectal: se ha encontrado una disminución de bacterias productoras de butirato, inflamación inducida por la microbiota y un aumento de *fusobacterium*. Estudios crecientes apoyan que la ingestión de fibra con la dieta puede favorecer la función de la barrera intestinal y esto se asocia a menor probabilidad de padecer complicaciones (8,20).

ASMA y ALERGIAS: Estas patologías se relacionan con la teoría de que los avances higiénicos a partir del siglo XIX, han favorecido una menor exposición a bacterias en los primeros momentos de vida lo que ha llevado a que el sistema inmunitario no se establezca de manera apropiada. Se han encontrado diferencias entre la microbiota de niños expuesto a bacterias desde su nacimiento como por ejemplo los de zonas rurales de África en comparación con niños urbanitas europeos. Como dato interesante apuntar que las alergias y el asma en las comunidades rurales africanas son prácticamente inexistentes (26).

ENFERMEDADES RESPIRATORIAS: aunque está poco estudiado todavía, porque hasta hace relativamente pocos años se creía que la vía respiratoria inferior era estéril, lo cierto es que está colonizada en menor grado que la vía aérea superior pero con el mismo tipo de microbiota. Enfermedades como la neumonía, la fibrosis quística y EPOC están siendo tratadas con probióticos para estudiar el impacto de éstos. Algunos pequeños estudios todavía no concluyentes afirman que la administración de ciertos grupos bacterianos disminuye el número de exacerbaciones broncopulmonares en el caso de la fibrosis quística (27).

ENFERMEDADES DEL SNC: La depresión, la ansiedad y el autismo son algunas de las enfermedades que cursan con alteraciones neurológicas que podrían estar relacionadas con cambios en la microbiota. El mecanismo fisiopatológico se explicaría a través del eje microbiota-intestino -cerebro. Este eje puede ser fácilmente explicado a través del ejemplo siguiente: Ante una situación de estrés o angustia, el cerebro secreta glucocorticoides, que provocan por una parte cambios en la motilidad intestinal (diarrea, inflamación...) y por otra inducen cambios en el papel de la microbiota como moduladora de neurotransmisores como la serotonina, GABA, acetilcolina, dopamina..., que están involucrados en la fisiopatología de la mayoría de enfermedades mentales (28,29).

2.2. USO DE LAS BACTERIAS EN EL MANTENIMIENTO Y RECUPERACIÓN DE LA SALUD

Una vez analizadas las patologías más importantes relacionadas con la disbiosis, se inicia la búsqueda de la forma de manipular la microbiota para que ésta recupere el equilibrio. Para recuperar la homeostasis contamos con diferentes recursos, que aunque no está aún demostrada su efectividad en cuanto a la curación de estas patologías, si se ha observado que producen mejoría de los síntomas y menor número de exacerbaciones y complicaciones derivadas de éstas. Entre los recursos encontramos, los probióticos, los prebióticos, elementos simbióticos, y el trasplante fecal (3,7).

2.2.1. PROBIÓTICOS

La organización mundial de la salud define a los probióticos como “microorganismos vivos que cuando se administran en cantidades adecuadas confieren un efecto beneficioso a la salud del hospedador”. Aunque cualquier microorganismo perteneciente a la microbiota podría ser un probiótico, en la actualidad solo hay evidencias de beneficio para la salud para dos grupos microbianos: los lactobacilos y las bifidobacterias. Ambos grupos pueden ser aportados a través de suplementos alimenticios que contienen estas bacterias vivas. Sin embargo para ser considerados probióticos tiene que cumplir una serie de características establecidas por la OMS: (1,21)

- Seguro (no patógeno, ni inflamatorio y sin resistencia a antibiótico).
- Resistente al pH del estómago, jugos pancreáticos y ácidos biliares.
- Adhesión a mucus o a células epiteliales
- Proliferación/colonización en el tracto digestivo (temporal).
- Actividades deseables (inmunoestimulación, actividad anticarcinogénica...).
- Con efectos beneficiosos validados clínicamente para condiciones específicas. El probiótico debe mantener activa su capacidad beneficiosa cuando alcanza los lugares donde interacciona con el hospedador.
- Estabilidad y viabilidad durante la vida útil del producto en el que se administra, el cual debe contener la cantidad de microorganismos necesarios para proporcionar beneficio (24).

Es probable que en el futuro se comercialicen cepas anaerobias estrictas que hasta hace poco era imposible cultivar en el laboratorio (30).

Los mecanismos de acción por los cuales se explican los posibles efectos beneficiosos para la salud son múltiples y no todos los microorganismos actúan de la misma manera, además de no ser extrapolable el efecto beneficioso en una alteración para cualquier otra.

- Interacción con la microbiota intestinal modulando la composición de ésta mediante la inhibición de patógenos o favoreciendo la presencia de los grupos beneficiosos.
- Mejora de la función de la barrera intestinal mediante la secreción de mucina, la modulación de la fosforilación de proteínas y el aumento de la resistencia transepitelial.
- Modulación de la respuesta inmune: Los probióticos son capaces de actuar sobre la inmunidad innata y adquirida. Las células del sistema inmunitario tienen receptores específicos capaces de reconocer la microbiota autóctona. Cuando no reconocen a un microorganismo como propio inducen la síntesis de mediadores de la respuesta inmune innata.

Los efectos beneficiosos de los probióticos son múltiples pero aquellos para los que hay mayor evidencia son:

- Reversión de la sintomatología de mala digestión.
- Reposición de la microbiota.
- Otros: prevención de enterocolitis necrotizante, EII y la colitis pseudomembranosa.

Los perjuicios achacables a los probióticos son fundamentalmente dos: infecciones endógenas, lo microorganismos autóctonos pueden convertirse en patógenos si penetran en el medio interno, y generación de sustancias carcinogénicas, las bacterias producen productos de desecho tóxicos que si aumentan demasiado, el cuerpo puede no tener la capacidad de eliminarlos dañando al organismo (1). Los episodios adversos asociados con su uso incluyendo los casos de sepsis que representen un riesgo real o algún tipo de contagio son muy infrecuentes (31). Otro de los inconvenientes que se plantean, aunque no está demostrado es la posibilidad de transferencia de genes de resistencia a antibióticos (30). Tanto los lactobacilos como las bifidobacterias están consideradas inocuas debido a que el tamaño del genoma es tan pequeño que no tienen la capacidad de generar factores de virulencia. Se denominan microorganismos GRASS (generalmente reconocido como seguro) por EE.UU. y QPS (presunción calificada de seguridad) por Europa (32).

2.2.2. PREBIÓTICOS

Fue en 1995 cuando se definió por primera vez el concepto prebiótico como: “un ingrediente alimentario no digerible que afecta beneficiosamente al hospedador al estimular selectivamente el crecimiento y/o actividad de uno o un limitado número de especies bacterianas en el colon”. En 2010 esta definición fue revisada y se estableció que los prebióticos son: “ingredientes que producen una estimulación selectiva del crecimiento y/o actividades de uno o de un limitado número de especies de microorganismos en la microbiota intestinal confiriendo beneficios para la salud del hospedador”. Asimismo la Food and Agriculture Organization (FAO) de las naciones unidas y la International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) los definió como “ingredientes alimentarios que al ser fermentados selectivamente producen cambios específicos en la composición y/o actividad de la microbiota gastrointestinal confiriendo beneficios en la salud del individuo”.

Propiedades que debe tener un alimento para ser catalogado como prebiótico:

- No debe ser hidrolizado o absorbido en el tracto gastrointestinal superior.

- Resistente al pH gástrico y a la hidrólisis de las enzimas digestivas.
- No absorberse en el intestino delgado.
- Debe ser metabolizado por microorganismos intestinales.
- Debe estimular selectivamente el crecimiento o actividad intestinal de bacterias beneficiosas para la salud.

De entre todos los ingredientes alimentarios solo carbohidratos no digeribles presentan evidencia científica de su efecto beneficioso en humanos. Éstos pueden clasificarse en dos grupos, colónicos y prebióticos. Los colónicos son aquellos que llegan al colon, y sirven como sustrato a la microbiota pero los prebióticos además de esto estimulan el crecimiento selectivo de determinadas especies beneficiosas de la microbiota, principalmente bifidobacterias y lactobacilos.

Los fructanos (tipo inulina y fructooligosacáridos), la lactulosa y los oligosacáridos de leche humana (HMO) son aquellos que han demostrado evidencia científica. Hay algunos mas como los xilooligosacáridos, la lactosacarosa y oligosacáridos de soja que todavía están en fase de estudio (33).

Estos elementos están presentes de forma natural en alimentos como leche, miel, hortalizas, verduras, frutas, cereales, legumbres y frutos secos.

Los beneficios aportados son varios:

- Estimulan el crecimiento de bacterias fermentativas (bifidobacterias y lactobacilos).
- Generan AGCC que producen un descenso del pH controlando el desarrollo de ciertas especies que tienen efectos perjudiciales para la salud.
- Ejercen un efecto protector frente a infecciones debido a las propiedades antiadherentes que presentan.
- Favorecen la absorción de minerales.
- Reducen la presión arterial, niveles de glucosa, colesterol y triglicéridos.
- Disminuyen la síntesis de triglicéridos y ácidos grasos en el hígado previniendo el riesgo de padecer diabetes, obesidad y arteroesclerosis.
- La lactulosa se utiliza como tratamiento de la encefalopatía portal sistémica.

Efectos adversos: los efectos adversos están relacionados por la ingesta inadecuada de estos carbohidratos. Si este aporte es excesivo puede provocar molestias intestinales, diarrea y flatulencias. Se ha demostrado que una ingesta por encima de 20g/día de Galactooligosacáridos (GOS) puede provocar diarrea. Para establecer la cantidad diaria de ingesta adecuada hay que tener en cuenta tanto las características del paciente como el tipo de carbohidrato (34).

Este tipo de compuestos ya están reflejados en el vademécum para la prevención del estreñimiento y tratamiento de la encefalopatía hepática, aunque su uso no se asocie con la microbiota autóctona (1).

2.2.3. SIMBIÓTICOS

Hace referencia a la combinación de probióticos y prebióticos administrados de manera conjunta, con la finalidad de que el prebiótico sirva de sustrato a los microorganismos probióticos administrados y les confiera mayor capacidad de supervivencia. Por lo tanto los

compuestos simbióticos aportan una mayor efectividad que la suma de ambos por separado (1,3).

2.2.4. TRASPLANTE FECAL

El trasplante fecal hace referencia a la introducción de materia fecal de un donante sano a uno enfermo con el fin de recuperar el equilibrio de la microbiota y recuperar la salud. Se está utilizando con éxito en casos graves de diarrea cuya etiología es la infección por *Clostridium difficile*. Previene el 90% de las recurrencias. Además parece ser una terapia prometedora en pacientes con obesidad, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedades cardiovasculares...

Aunque parece un tratamiento prometedor, hay que ser cautos pues todavía es pronto para conocer los efectos a largo plazo, pues esta terapia se ha instaurado recientemente. Hay que tener en cuenta que al trasplantar materia fecal se está trasplantando también genes y por tanto funciones metabólicas.

Uno de los eventos adversos que más preocupa es la transmisión de agentes infecciosos, por eso los pacientes donantes tiene que estar confirmados negativamente para patógenos entéricos (*Yersinia*, *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter jejuni*, toxina *Clostridium Difficile*, *E. Coli*, helmintos, parásitos y virus de la hepatitis y VIH)(20).

2.2.5. SEMBRADO VAGINAL

El término describe una técnica basada en la utilización de un hisopo para transferir microorganismos vaginales de la madre al recién nacido en el momento del parto (35). Esta práctica es llevada a cabo en partos por cesárea en pacientes que así lo solicitan. La finalidad de ésta, es simular la “contaminación” que se da en los partos por vía vaginal ya que se ha demostrado que el parto por cesárea aumenta el riesgo de padecer enfermedades inmunes como alergia, asma, artritis...y estas mismas se han relacionado con una alteración de la microbiota (36).

Aunque se sabe que el manejo de la microbiota puede ser beneficioso para la salud, esta técnica todavía no ha sido estudiada por lo que no se cuenta con base científica que certifique la seguridad de la técnica. El llevarla a cabo puede ocasionar sepsis graves en el recién nacido (35).

2.3. PATOLOGÍA PROPIA DE LA MUJER, CUIDADOS ESPECIFICOS.

Debido a la diferente anatomía humana entre el hombre y la mujer, hay una serie de alteraciones asociadas a la disbiosis de la microbiota que solo afectan al sexo femenino o que es mucho mayor que en los hombres. Las patologías sobre las que se va a centrar este capítulo, por ser las de mayor prevalencia e impacto en el bienestar de la mujer, son: mastitis, infección del tracto urinario, vaginosis bacteriana y vulvovaginitis candidiasica.

2.3.1. PATOLOGÍA DE LA MAMA

Según la OMS, la mastitis es una afección inflamatoria del pecho, la cual puede acompañarse o no de infección, es la patología más frecuente durante la lactancia y es causa de destete precoz (37). Su incidencia es del 33% (22). La etiopatogenia de la mastitis es la disbiosis que se produce en la microbiota de la glándula mamaria, que da lugar a un aumento de ciertas especies presentes en la leche humana, acompañado de la disminución de otras. El estudio de la microbiota presente en la leche materna es reciente, pues hasta relativamente no mucho se

creía que ésta era estéril. Tras el análisis microbiológico de esta leche de un individuo sano se ha determinado la siguiente composición:

- Elevada cantidad de Human Milk Oligosacáridos (HMO), se ha visto que la concentración de este elemento es mayor que en cualquier otra especie animal. Los HMO actúan como prebióticos de lactobacilos y *Staphylococcus*, protegen frente a infecciones debido a que por su estructura bloquean los sitios de unión de virus, bacterias y protozoos, y tienen actividad bactericida y bacteriostática.
- Los grupos bacteriológicos más abundantes son los géneros *Staphylococcus* y el *Streptococcus* en un 64% y 30% respectivamente. Dentro de los *Staphylococcus* la especie más frecuentemente aislada es el *S. Epidermidis*.

La mayor incidencia de la mastitis se produce durante la segunda y tercera semana postparto, aunque se puede producir en cualquier momento durante el amamantamiento. Debido al deficiente estudio de las causas de la mastitis en la mayoría de las ocasiones no se instaura un tratamiento adecuado y se produce el destete. Hecho que tiene especial relevancia ya que se ha demostrado la importancia y los beneficios de la leche materna sobre el recién nacido, tanto a nivel de su desarrollo como de su participación en la instauración de su propia microbiota.

Los signos y síntomas de la mastitis son variables según la forma clínica de esta, pero se puede decir que son consecuencia del aumento de la concentración de bacterias responsables, que producen cambios físicos, bioquímicos e inmunológicos tanto en la glándula mamaria como en la leche.

Mastitis aguda: la mayoría de ellas están causadas por el *S. Aureus* y el cuadro clínico está representado por dolor, tumefacción, induración de la zona, enrojecimiento, fiebre, náuseas y vómitos...

Mastitis subaguda: Son cuadros menos intensos que se caracterizan por inflamación local y dolor punzante, quemazón... No presenta síntomas sistémicos. Esta ocasionada en la mayoría de los casos por un sobrecrecimiento de *S. Epidermidis*, *Streptococcus* y *Corinebacterium*.

Mastitis granulomatosas: son un tipo específico de mastitis caracterizadas por masas inflamatorias dolorosas. El diagnóstico de este tipo de mastitis se realiza descartando otro tipo de patologías como son el cáncer de mama y la tuberculosis. Estudios recientes demuestran que la etiología de esta forma clínica es la presencia de microorganismos del género *Corinebacterium*.

Mastitis subclínicas: son causadas por los mismos microorganismos que las subagudas pero que no llegan a la concentración suficiente para manifestar signos y síntomas. Se manifiesta y detecta por una incorrecta secreción de la leche.

A la hora de instaurar un tratamiento también se tiene en cuenta el tipo de mastitis.

Mastitis agudas: responden de manera efectiva al tratamiento con antibióticos. Los *b-lactámicos* son los más utilizados para este tipo de infecciones. La amoxicilina-clavulánico es el de elección en ausencia de antibiograma. Tras la administración de dicho antibiótico puede ocurrir que sea efectivo, que no lo sea debido a que se ha creado una resistencia por parte de la bacteria al antibiótico o que se solucione la infección por *S. Aureus* pero se produzca alteración por otra bacteria y pasemos de una mastitis aguda a una subaguda en la cual el tratamiento a establecer es diferente. Para evitar este último hecho se puede introducir al tratamiento el uso de probióticos. Se ha demostrado el uso eficaz de *L. Salivarius*, *L. Fermentum* administradas tres veces al día en una concentración de 1×10^9 .

Mastitis subaguda: La mayoría de cepas causantes de este tipo de cuadro clínico son resistentes a antibióticos, por ello se utiliza el uso de probióticos asociados a antiinflamatorios no esteroideos (AINEs). La administración de este tipo de microorganismos ha demostrado ser

eficaz en el tratamiento de las mastitis subagudas. A diferencia del caso anterior, el uso de probióticos asociados a AINEs es el tratamiento de elección. Las bacterias utilizadas serían *L. Salivarius*, *L. Fermentum* ya que son eficaces en más de un 90% de los casos. En el caso en el que esta terapia no fuera efectiva se procedería a administrar antibioterapia. Las quinolonas son el antibiótico de elección, por no causar efectos adversos en el neonato y por tanto poder ser administrado mientras se produce la lactancia.

Mastitis granulomatosas: Debido a que las bacterias causantes de este tipo de patología se encuentran dentro de un granuloma, y por ende, el acceso a su interior presenta mayor dificultad, se administrará el antibiótico al que sea sensible con mayor liposolubilidad, para facilitar la penetración de este dentro del granuloma. La eficacia de los probióticos en este tipo de mastitis, no se ha estudiado lo suficiente (37).

2.3.2. PATOLOGIA UROGENITAL

Las infecciones del tracto urogenital tienen una alta incidencia entre la población femenina. Aproximadamente entre el 15-20% de todas las visitas de atención primaria. No son patologías generalmente graves pero afectan a un gran número de mujeres influyendo en el bienestar de éstas, debido entre otros a la frecuente aparición de recidivas (18). Para clarificar los siguientes apartados, se dividirá en patología propia de la vagina y por otro lado las infecciones del tracto urinario. Este tipo de patologías producen en las mujeres que las padecen alteraciones psicosociales debido a la alta tasa de recurrencias, a las molestias que ocasionan (dolor, picor...), también producen alteraciones en la vida sexual pues la mayoría provocan dispareunia, y complejo de estar siempre sucias, por el mal olor que pueden desprender los fluidos asociados (14).

A) PATOLOGIA VAGINAL

VAGINOSIS BACTERIANA: La vaginosis bacteriana (VB) es la forma más común de este tipo de alteraciones. La prevalencia de esta patología oscila entre un 8-50% (22, 38). La etiología bacteriana más común es la ocasionada por el género *Gardnerella Vaginalis*, aunque también aparecen otras bacterias como *Mycoplasma hominis*, *prevotella spp...* (38). La incidencia máxima se da en mujeres en edad fértil siendo infrecuente en mujeres postmenopáusicas (39).

El signo principal de esta patología es la presencia de flujo vaginal mal oliente similar al del "pescado" de color blanco grisáceo, debido a la acumulación de aminas y a la proliferación de anaerobios con la consiguiente exfoliación de las células vaginales lo que produce un aumento de la secreción (18, 22, 39). Otro de los signos observados a través del estudio microbiológico es la disminución de los lactobacilos lo que ocasiona una disminución del ácido láctico y por tanto el pH vaginal aumenta (>4.5). (18, 39, 40). Pese a todo esto el 50% de las mujeres que padecen VB son asintomáticas. (Fig. 2)

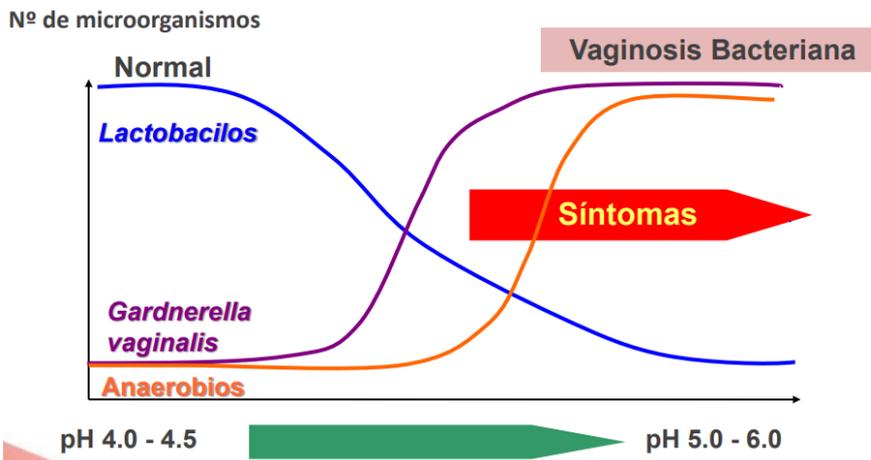


Fig. 2. Variación del número de microorganismos vaginales.

Hay diversos factores que predisponen a padecerla entre ellos tabaco, DIU, ETS, relaciones sexuales...(39).

La VB aumenta el riesgo de padecer parto prematuro, rotura de membranas prematura, bajo peso al nacer, endometritis, ITS... (39).

En un 60% de los casos se producen recurrencias (18) que pueden ser ocasionadas por múltiples factores, persistencia de factores de riesgo, resistencias a antibióticos, reinfección y persistencia de la disbiosis vaginal (39).

Para el diagnóstico de esta afección vaginal se cuenta con dos métodos. El primero, los criterios de Amsel, que son criterios puramente clínicos y la otra manera es la clasificación de Nugent que sigue criterios microbiológicos.

- Hay cuatro criterios básicos de Amsel:
 - Presencia de exudado homogéneo. Los lactobacilos tienden a hacer agregados por lo que la presencia de un exudado homogéneo indica escasez de éstos.
 - pH > 4.5 relacionado nuevamente con la disminución del número de lactobacilos.
 - Presencia de olor a pescado por la presencia de aminas.
 - Presencia de "células pista", son células recubiertas de bacilos pequeños y curvos que nada tienen que ver los lactobacilos.

Cuando se cumplen 3 de los 4 criterios se diagnostica de vaginosis a la mujer.

- Clasificación de Nugent: Se obtiene a partir del estudio bacteriológico de una muestra de exudado vaginal a través de la tinción de Gram. La puntuación estaría dentro de un intervalo de 0 a 10 puntos. Conseguir una puntuación de 0 indica solo presencia de lactobacilos en el exudado. Según aparecen otros tipos bacterianos la puntuación va aumentando, así, se toma que una puntuación por debajo de 4 indica salud vaginal y mayor de 6 alteración. Una puntuación entre 4 y 6 sería necesario un estudio más en profundidad (32).

El tratamiento de elección de la VB es la antibioterapia. Clindamicina vaginal 7 días ha demostrado ser igual de efectiva que el Metronidazol oral durante el mismo periodo de tiempo. El aumento de las resistencias a dichos antibióticos hace preciso la incorporación de otras estrategias como la incorporación de probióticos al tratamiento.

La efectividad de los lactobacilos tanto en la prevención como coadyuvante de la antibioterapia en este tipo de infecciones está demostrada, ya que inhibe el crecimiento de la *Gardnerella* (18).

Numerosos estudios, entre ellos uno realizado en 2014 en el Departamento de Obstetricia Ginecológica y Ciencias de la Urología de la Universidad Sapienza de Roma, señalan que el uso vía vaginal en forma de óvulos o tampones para incorporar lactobacilos exógenos a la flora vaginal, disminuye las recidivas y que vía oral mejora la homeostasis de la microbiota vaginal.

Los lactobacilos que han demostrado ser efectivos tanto vía vaginal como oral son *L. acidophilus* y *L. rhamnosus*, que restablecen la cantidad normal de lactobacilos en la vagina aumentando el pH vaginal y por tanto inhibiendo el crecimiento de las bacterias que ocasionan este tipo de infecciones (38,41).

Otro tipo de tratamiento alternativo con probióticos es el gel de ácido láctico el cual se aplica para conseguir:

- pH vagina ácido.
- Impide la colonización de patógenos.
- Restablece el número normal de lactobacilos.
- Elimina el mal olor porque neutraliza las aminas que son las causantes de éste.
- Se utiliza tanto para el tratamiento como en la prevención (39).

VULVOVAGINITIS CANDIDIASICA (VC): Esta causada en un 80-90% por *C. Albicans* (18). La incidencia en el grupo de mujeres en edad fértil que ha padecido al menos una vez a lo largo de su vida VC asciende al 75%. De este porcentaje el 40-50% lo ha padecido más de una vez y entre el 5-15% presentan recurrencias, es decir más de cuatro episodios al año (14). No se consideran enfermedades de transmisión sexual.

La Diabetes Mellitus mal controlada, la antibioterapia, inmunosupresores (22), embarazo (18), y el estrés (14) entre otros son factores que predisponen a tener VC.

Entre los signos y síntomas de esta enfermedad se encuentran: (14) (Tab 3)

SINTOMAS	SIGNOS
Prurito	Leucorrea blanquecina
Dolor y ardor	Edema
Dispareunia	Liquenificación
Disuria vulvar	Fisuras en vulva

Tab 3. Signos y síntomas de la vaginosis candidiasica.

Una característica diferencial de la VC es que pH en esta ocasión no se encuentra aumentado (<4.5) (40).

El tratamiento de elección en este caso son los antifúngicos, que a pesar de generar resistencias en menor medida que antibióticos, éstas pueden aparecer (el 15% de los casos son resistentes a los azoles) (42).

Las recurrencias presentes entre el 5 y el 15% son debidas a cuatro factores:

- Existencia de un reservorio intestinal
- Reinfección por relaciones sexuales con compañero infectado.
- Hongo resistente

- Inmunodeficiencia local

En cuanto a las medidas higiénico-dietéticas a adoptar se encuentran el evitar el uso de jabones ácidos, evitar el uso de ropa interior sintética, controlar las cifras de glucemia en el rango de normalidad en caso de que este fuera uno de los problemas, valorar el posible contagio de la pareja para ser tratada correctamente.

La administración de probióticos y prebióticos para prevenir la infección y mantener la homeostasis está recomendada (18). El empleo de lactobacilos en casos de candidiasis recurrentes ha demostrado ayudar a modular el sistema inmune y proteger la vagina. Si bien es cierto que no hay estudios in vivo que certifiquen el efecto beneficioso por lo que será necesario más estudios en humanos (42).

B) PATOLOGÍA DEL TRACTO URINARIO

Aunque este tipo de alteraciones pueden aparecer tanto en hombres como en mujeres, la prevalencia en estas últimas hace que tenga interés abordarlo en este capítulo (43). Hasta un 50% de las mujeres puede presentar una infección del trato urinario (44) a lo largo de su vida (45). Representan el principal motivo de consulta de atención primaria, representando las cistitis el 90% de las ITU en la mujer (44, 46). Debido a la anatomía femenina, ésta se ve expuesta en mayor proporción que los hombres a sufrir ITU. El 20% de los casos presenta recurrencias.

La bacteria E. Coli es el principal agente causal de las ITUs no complicadas (44, 45). Esto clarifica el porqué de una mayor incidencia en mujeres que en hombres. Al tratarse de una bacteria que coloniza el trato digestivo, se debe a una contaminación de la uretra con materia procedente del ano, actuando la vagina como estación intermedia en la colonización.

Sumado a esto, la uretra femenina es más corta que la de los hombres por lo que es otro elemento que aumenta el riesgo de contaminación fecal (44).

Los factores predisponentes para la aparición de ITU son cambiantes y dependen de la edad, de los hábitos de conducta, de las condiciones fisiológicas y anatómicas del tracto urinario y de ciertos factores genéticos... (43). (Fig 3)

Principales factores de riesgo asociados a IU, en mujeres.



Fig. 3 Principales factores de riesgo asociados a IU, en mujeres.

El rango de edad de aparición de ITU se encuentra entre los 15 y 50 años. La actividad sexual aumenta el riesgo por 3.5. La predisposición genética sería otro de los factores a tener en cuenta, ya que se ha observado la relación entre padecer cistitis y que un pariente en primer grado la haya padecido (43).

El aumento progresivo de las resistencias a los antibióticos y la frecuente aparición de recurrencias ha llevado a buscar otras perspectivas terapéuticas como el manejo de la microbiota a través de la alimentación, administración de probióticos... (44).

Las vías urinarias tienen una serie de mecanismos de defensa que son los siguientes:

- Acción de arrastre de la orina.
- Recambio celular en el epitelio vesical.
- Bajo pH de la orina.
- Presencia de UREA.
- PROTEINA TAMM-HORSFALL (contiene manosa que se une a los pili tipo 1 de E.Coli favoreciendo la eliminación).
- Existencia del epitelio de transición como barrera física.
- Peristalsis uretral.
- Válvula vesicouretral
- Resistencia natural de la mucosa a la adhesión bacteriana (secreción de mucina que bloquean los receptores obstaculizando la adhesión).
- La microbiota normal.
- La propia mucosa como barrera biológica con capacidad de respuesta inflamatoria e inmunológica (IgA, IgG)(45).

El uso de antibióticos genera disbiosis favoreciendo la oportunidad de infecciones recurrentes. La alteración de la microbiota y como consecuencia la disminución de la biodiversidad proporciona espacios libres y por consiguiente mayor facilidad de adhesión de los patógenos a la mucosa vaginal (45). Como alternativa a los antibióticos en el tratamiento y/o prevención de las ITUs se proponen:

- El uso de probióticos: Juárez Tomas MS. et al determinaron que la administración de lactobacilos, L. Rhamnosus GR-1, L. reuteri B-54 o L. reuteri RC-14 inhiben la adhesión de uro patógenos como la E. Coli. Los mecanismos por los cuales estas bacterias interfieren en la colonización de patógenos son diversos entre ellos encontramos la producción de H₂O₂, inhiben el desarrollo de algunas bacterias gram negativas, y estimulan la secreción de mucina (44, 47).
- Proantocianidinas del arándano rojo: El arándano rojo es un fruto que contiene gran cantidad de compuestos bioactivos, como son las proantocianidinas, con propiedades antiadherentes disminuyendo la adherencia del E. coli a las paredes de la uretra y facilitando su eliminación por orina.
- D- manosa: La d. Manosa se absorbe en el intestino pero no se metaboliza ni se utiliza como fuente de energía por lo que se elimina a través de los riñones en concentraciones elevadas. también es utilizado por su capacidad antiadherente y ofreciendo el mismo efecto que los arándanos. Se pega a las fimbrias tipo 1 de las bacterias patógenas y por tanto éstas no pueden adherirse a la mucosa disminuyendo su virulencia.
- Própolis: "antibiótico natural", en su composición tiene gran cantidad de moléculas biológicamente activas como polifenoles, flavonas, proantocianidinas... La Noxamicina es un extracto de propolis pero con mayor biodisponibilidad. Este compuesto interacciona con el sistema inmune. La capacidad antibacteriana es similar a la de la estreptomycin (45).

2.4. HÁBITOS DE VIDA SALUDABLES PARA EL MANTENIMIENTO DE LA MICROBIOTA

Como se ha hablado a lo largo del presente documento, el estado de la microbiota intestinal repercute tanto a nivel local como sistémico, por lo que la adopción de unos hábitos de vida saludables que mantenga la homeostasis de la microbiota puede ser la clave para la prevención de muchas de estas patologías. Si bien la adquisición de estos estilos de vida saludables no es la panacea y no impiden que todos estos procesos se puedan dar, si pueden ser un factor más de ayuda para minimizar el riesgo de padecerlos.

Los elementos clave para mantener un equilibrio de la microbiota son los siguientes:

- Acudir de forma regular al baño.
- Comer 5 piezas de fruta o verdura al día.
- Realizar al menos 30 minutos de ejercicio al día.
- Ingesta de cereales integrales.
- Ingesta de 1.5 L de agua al día.
- Ingesta de 2 yogures con bifidus al día.
- Mantener un horario regular de comidas.
- Control del peso, para evitar el síndrome metabólico.
- No fumar (48). *(Fig 4)*
- Higiene oral regular para mantener un control de la microbiota de la boca (23).
- Evitar el consumo excesivo de azúcares refinados y alcohol pues aumentan los niveles de glucosa en sangre, lo que sirve de alimento para la microbiota patógena.
- Evitar el consumo de alimentos contaminados con mercurio y soja transgénica y de alimentos hormonados.
- Evitar el consumo de aguas cloradas y fluoradas en exceso ya que el cloro destruye la microbiota y el flúor deprime el sistema inmune.
- Evitar el uso indiscriminado de antibióticos.
- Evitar situaciones de estrés que provoquen que se secrete cortisol y aumente por lo tanto los niveles de glucosa en sangre (49).

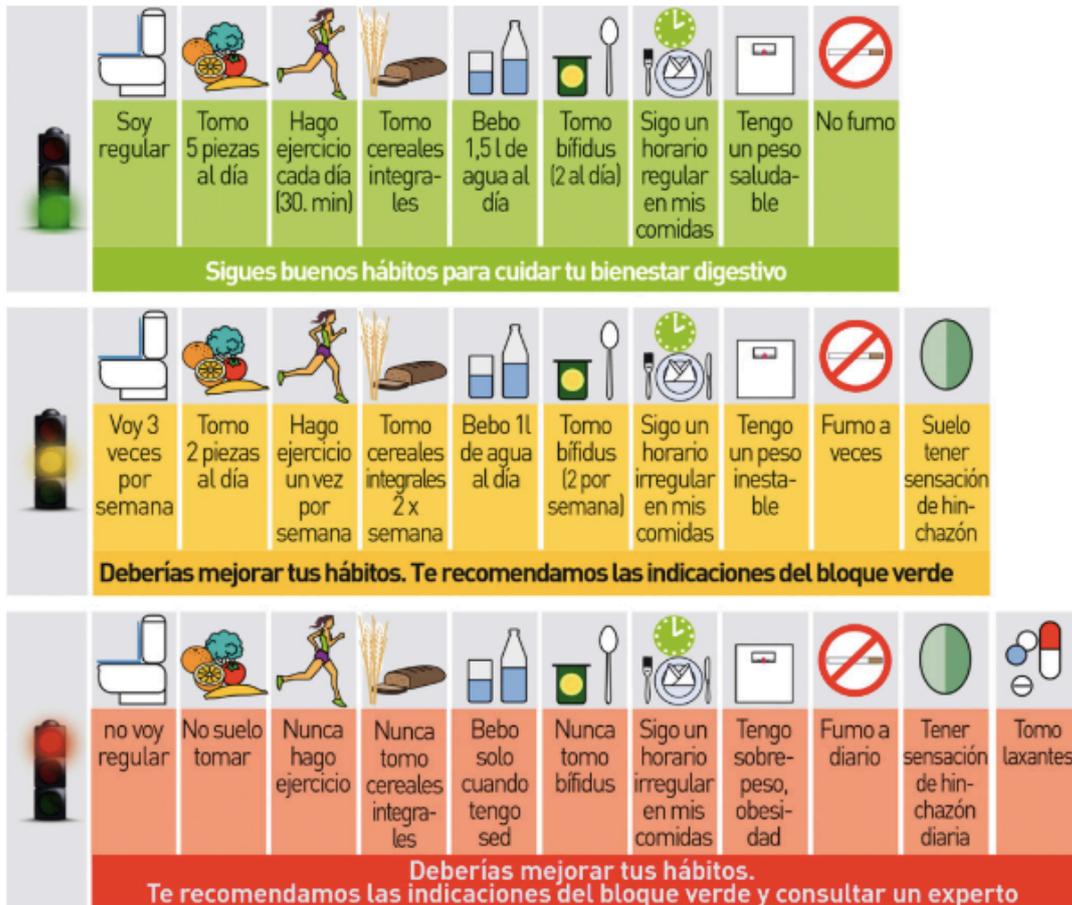


Fig 4. Guía para cuidar la flora intestinal.

Asimismo, la última actualización de la pirámide nutricional realizada por la Sociedad Española de Nutrición Comunitaria (SENC), incorpora en la base de la pirámide actividad física diaria de 60 minutos, equilibrio emocional, básico en relación a la microbiota debido al eje microbiota-intestino-cerebro explicado en apartados anteriores y técnicas culinarias saludables. También incorpora por primera vez en la cúspide de la pirámide los suplementos nutricionales, siempre bajo supervisión de una profesional de la salud (50). (Fig 5)



Fig. 5 Pirámide nutricional

En relación con la salud vaginal, son varias las medidas específicas a adoptar que podrían reducir la incidencia de las afecciones. Valoradas las costumbres de las mujeres a través de diferentes estudios, aunque estos no fuesen concluyentes por no tener un tamaño muestral lo suficientemente grande, se concluyen las siguientes recomendaciones a tener en cuenta con respecto a la salud urogenital:

- No compartir la toalla de higiene íntima y cambiar ésta el mayor número de veces posible.
- Evitar depilarse, pues el vello púbico protege la mucosa y la piel sensible de la zona genital, además de retener el sudor que arrastra con él, microorganismos.
- Limpieza perianal de adelante hacia atrás, evitando el contacto de materia fecal con la uretra y vagina, lo que favorece las ITU.
- Uso de ropa interior de algodón. No se conoce el mecanismo por el cual la ropa de nylon aumenta el número de infecciones pero se ha relacionado con un aumento de éstas.
- Evitar el uso de tampones.
- Mantener relaciones sexuales aumenta el riesgo de infecciones de este tipo (51).

- Evitar jabones ácidos.
- Control de glucemias (18).

3. CONCLUSIONES

La relación de la microbiota con muchas patologías de trascendencia actual por su elevada morbimortalidad, es evidente. Aunque en los últimos años gracias a los avances científicos la investigación en este tema haya avanzado mucho, todavía se desconoce la composición de la mayoría de los nichos ecológicos así como la relación exacta de estos microorganismos y el cuerpo humano. Se sabe que su disbiosis ocasiona alteraciones a todos los niveles, y que es esencial para la vida humana, pero todavía queda mucho por saber sobre su papel. Por otra parte encontramos su posible uso como estrategia terapéutica en multitud de patologías tanto infecciosas como no infecciosas. Relativo a este hecho solo se puede hacer referencia a que hay estudios y evidencias que resultan esperanzadoras pero que se necesitan ensayos a gran escala en humanos para poder certificar que realmente su uso es adecuado. Es importante avanzar en el conocimiento pues las evidencias actuales señalan efectos positivos sobre la salud, sin tener apenas efectos perjudiciales para ella.

Para la profesión enfermera es importante avanzar en este campo pues están bajo nuestras competencias los consejos higiénico-dietéticos. Lo que se busca con el manejo de la microbiota, además de otra perspectiva terapéutica es la posible prevención de estas patologías que entre otras muchas cosas, disminuyen notablemente la calidad de vida de los pacientes. Como se ha descrito anteriormente se necesitan estudios con mayor número de participantes pero las conclusiones obtenidas de los estudios realizados indican que la mayoría de los procesos serían evitables o prevenibles con las adecuadas medidas higiénico-dietéticas pertinentes.

4. BIBLIOGRAFÍA

- (1) Suárez JE. Microbiota autóctona, probióticos y prebióticos. *Nutr Hosp*. 2015;31(1):3-9.
- (2) Torracchi Carrasco AM, Arcos M, Ochoa Zamora SP, Mora Verdugo MA, Radax JF, Palacios Quezada MV, et al. El Microbioma Humano. *Rev Méd HJCA*. 2017 nov;9(3):275-279.
- (3) Michel Aceves RJ, Izeta Gutiérrez AC, Torres Alarcón G, Izeta M, Michel Izeta ACM. La microbiota y el microbioma intestinal humano. (Entre las llaves del reino y una nueva caja de Pandora). *Rev Sanid Milit* . 2017 sep-oct;75(5):443-448.
- (4) Sebastián Domingo JJ, Sánchez-Sánchez C. De la flora intestinal al microbioma. *Rev Esp Enferm Dig*.2018;110(1):51-56.
- (5) Santiago, RJ, Díaz, JJ, Rodríguez, L, Durán Z, Pinto, D, Pérez Abad D. Usos clínicos de probióticos en disbiosis y en diarrea: aguda, asociada a antibióticos y del viajero. *Archivos Venezolanos de Puericultura y Pediatría* 2015;78(4):135-141.
- (6) Calatayud Alvarez G, Marcos A, Margolles A. Probióticos, prebióticos y salud: evidencia científica. Madrid: Ergon; 2016. p. 14-15.
- (7) Sánchez MT, Ruiz MA, Morales ME. Microorganismos probióticos y salud. *Ars Pharm* 2015;56(1):45-59.
- (8) Kwan Chan Y, Mehbrod Estaki M, Gibson DL. Consecuencias clínicas de la disbiosis inducida por la dieta. *Ann Nutr Metab*. 2013;63(supl):28-40.
- (9) Binns N. Probiotics, prebiotics and the gut microbiota. Brussels: ILSI Europe; 2013. p 5.
- (10) Torrijo Bueno, B. Influencia de la microbiota en pacientes con trastornos del comportamiento. [Trabajo fin de máster en internet]. Santander: Universidad de Cantabria; 2017 [Citada 19 feb 2018]. Disponible en: <https://repositorio.unican.es/xmlui/bitstream/handle/10902/12432/TorrijoBuenoBeatriz.pdf?sequence=1>
- (11) Instituto Nacional de Estadística [Internet]. Madrid: INE; 2016. España en cifras; [Citado 19 feb 2018]. Disponible en: http://www.ine.es/prodyser/espaa_cifras/2016/files/assets/common/downloads/publication.pdf
- (12) Medina-Polo J, Guerrero-Ramos F, Pérez-Cadavid S, Arrébola-Pajares A, Sopena-Sutil R, Benítez-Sala R, et al. Infecciones urinarias adquiridas en la comunidad que requieren hospitalización: factores de riesgo, características microbiológicas y resistencia a antibióticos. *Actas Urol Esp*. 2015;39(2):104-111.
- (13) Encuentro nacional de salud y medicina de la mujer [Internet]. Real Casa de la moneda, Madrid: SAMEN; Febrero 2016. Actualización en el tratamiento de las infecciones urinarias de repetición; [Citado 30 ene 2018]. Disponible en: <http://www.samem.es/ediciones-previas/>
- (14) Encuentro nacional de salud y medicina de la mujer [Internet]. Madrid: SAMEN; 19 de Febrero de 2015. La candidiasis vulvovaginal y su repercusión sociosanitaria en los últimos 40 años. [Citado 30 ene 2018]. Disponible en: <http://www.samem.es/ediciones-previas/>
- (15) Camou T, Zunino P, Hortal M. Alarma por la resistencia a antimicrobianos: situación actual y desafíos. *Revista Médica de Uruguay* 2017;33(4):104-127.
- (16) Sociedad Española de Probióticos y Prebióticos. [Internet]. Madrid: SEPYP; c2012. Probióticos en la salud humana; [Citado 19 feb 2018]. Disponible en: http://www.sepyr.es/pdf/probioticos_y_Salud_humana_sepyp2012.pdf.

- (17)Guzman Lopez E, Serrano Moreno J. Probióticos y su implicación en el sistema inmune: enfermedad de chron y colitis ulcerosa. [Trabajo fin de grado en internet] Madrid: Universidad Complutense; 2015 [Citado 19 feb 2018]. Disponible en: <http://147.96.70.122/Web/TFG/TFG/Memoria/JUAN%20SERRANO%20MORENO.pdf>
- (18)Duran Jordà M, Allué Creus J. Papel del LACTOBACILLUS en la menopausia. Prevención y tratamiento de infecciones vaginales.
- (19)Álvarez-Calatayud G, Suárez E, Rodríguez JM, Pérez-Moreno J. La microbiota en la mujer; aplicaciones clínicas de los probióticos. Nutr Hosp.2015;32(1):56-61.
- (20)Gómez Arce A, Microbiota intestinal en la salud y en la enfermedad [trabajo fin de grado en Internet]. Santander: Universidad de Cantabria; 2016 [Citado 20 mar 2018]. Disponible en: <https://repositorio.unican.es/xmlui/bitstream/handle/10902/8793/GomezArceA.pdf?sequence=1>
- (21)Navarro del Cabo S, La microbiota intestinal, un nuevo factor para prevenir la obesidad y la diabetes [trabajo fin de grado en Internet]. Santander: Universidad de Cantabria; 2016 [Citado 20 mar 2018]. Disponible en: <https://repositorio.unican.es/xmlui/bitstream/handle/10902/8944/Navarro%20del%20Cabo%20S..pdf?sequence=1>
- (22)Castro A, González M, Tarín J, Cano A. Papel de los probióticos en Obstetricia y Ginecología. Nutr. Hosp. 2015;31(1):26-30.
- (23)Chimenos-Küstner E, Giovannoni ML, Schemel-Suárez M. Disbiosis como factor determinante de enfermedad oral y sistémica: importancia del microbioma. Med Clin. 2017 oct;149(7).
- (24)Prados-Bo A, Gómez-Martínez S, Nova E, Marcos A. El papel de los probióticos en el manejo de la obesidad. Nutr Hosp. 2015;31(1):10-18.
- (25)Valero Y, Colina J, Herrera H. La microbiota intestinal y su rol en la diabetes. An Venez Nutr. 2015 Dic;28(2): 132-144.
- (26)Icaza-Chavez ME. Gut microbiota in health and disease. Rev Gastr Mex. 2013;78(4):240-248.
- (27)Alexandre Y, Le Blay G, Boisramé-Gastrin S, Le Gall F, Héry-Arnaud G, Gouriou S, et al. Probiotics: A new way to fight bacterial pulmonary infections? Med et mala Infec. 2014;44:9-17.
- (28)Torrijo Bueno, B. Influencia de la microbiota en pacientes con trastornos del comportamiento.[Trabajo de fin de máster en Internet]. Santander: Universidad de Cantabria;2017 [Citado 15 mar 2018]. Disponible en: <https://repositorio.unican.es/xmlui/bitstream/handle/10902/12432/TorrijoBuenoBeatriz.pdf?sequence=1>
- (29)Radio Televisión Española. [Internet]. Madrid: RTVE; 2018. Entrevista a Carmen Peláez experta en microbiota del CSIC. [Citado 20 may 2018]. Disponible en: <http://www.rtve.es/alacarta/videos/la-tarde-en-24-horas/tarde-24-horas-entrevista-12-04-18/4563329/>
- (30)Rodriguez JM. Probióticos: del laboratorio al consumidor. En: III Jornadas de enfermería Integrativa; 2018; Santander (Cantabria).
- (31)Brunser O. Inocuidad, prevención y riesgos de los probióticos. Rev chil de ped. 2017;88(4):534-540.

- (32) Suarez JE. La Microbiota autóctona. . En: III Jornadas de enfermería Integrativa; 2018; Santander (Cantabria).
- (33) Gibson GR, Hutkins R, Sanders ME, Prescott SL, Reimer RA, Salminen SJ, et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) Consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology* 2017.
- (34) Corzo N, Alonso JL, Azpiroz F, Calvo M, Cirici M, Leis R, et al. Consenso científico sobre prebióticos. 2014.
- (35) Cunnington A, Sim A, Deierl A, Simon Kroll J, Branningan E, Darby J. “Vaginal seeding” of infants born by caesarean section How should health professionals engage with this increasingly popular but unproved practice? *BMJ* 2016;352.
- (36) Sevelsted A, Stokholm J, Bønnelykke K, Bisgaard H. Cesarean section and chronic immune disorders. *Pediatrics* 2015;135.
- (37) Mediano Perez P. Etiología y epidemiología de las mastitis humanas. [tesis doctoral en Internet]. Madrid: Universidad Complutense de Madrid; 2016 [citado 19 may 2018]. Disponible en: <http://eprints.ucm.es/38785/1/T37619.pdf>
- (38) Juca Delgado KB. La microbiota en la mujer: rol de los probióticos como complemento terapéutico en las infecciones vaginales durante la edad reproductiva. [trabajo académico en internet]. Machala; 2017 [citado 19 may 2018]. Disponible en:
- (39) XVI Encuentro Nacional de Salud y Medicina de la Mujer [Internet]. Madrid: SAMEN; 18 de Febrero de 2016. Actualización en el Manejo de la Vaginosis Bacteriana. [Citado 30 ene 2018]. Disponible en: <http://www.samem.es/ediciones-previas/>
- (40) Suárez E, Beltrán D, Daza M, González SP, Guerra JA, Jurado AR, Ojeda D, Rodríguez J M. La microbiota vaginal: composición y efectos beneficiosos. Consenso sobre usos de los probióticos en ginecología. Disponible en: http://www.sepyy.es/probiot_vaginales.pdf
- (41) Recine N, Palma E, Domenici L, Giorgini M, Imperiale L, Sassu C, et al. Restoring vaginal microbiota: biological control of bacterial vaginosis. A prospective case??? control study using *Lactobacillus rhamnosus* BMX 54 as adjuvant treatment against bacterial vaginosis. *Arch Gynecol Obstet.* 2016;293(1):101–7.
- (42) Kovachev Miladinov S, Vatcheva-Dobrevska RS. Local probiotic therapy for vaginal *Candida albicans* infections. *Probiotics and antimicrobial proteins* 2015;7(1):38-44.
- (43) Pigrau C. Infección del tracto urinario. SALVAT. España; 2013.
- (44) Jiménez Pacheco A, Jiménez Pacheco A, Moral Domínguez, EM. El papel de los probióticos en la prevención de las infecciones urinarias recurrentes en mujeres. *Actual Med.* 2013;98: (788):45-49
- (45) XVI Encuentro Nacional de Salud y Medicina de la Mujer [Internet]. Madrid: SAMEN; 17 de Febrero de 2016. Actualización en el tratamiento de las infecciones urinarias de repetición. [Citado 30 ene 2018]. Disponible en: <http://www.samem.es/ediciones-previas/>
- (46) Jiménez Pacheco A, Jiménez Pacheco A. El uso de probióticos como alternativa en la prevención de las infecciones urinarias recurrentes en mujeres. *Rev méd Chile.* 2013;141(6):809-810.
- (47) Vizcaíno R, Macías-Tomei C, Márquez JC, Morales A, Torres N. Usos clínicos de los probióticos. *Arch Venez de Puer y Ped.* 2016;79(1).
- (48) Costa A. Guía para cuidar la flora intestinal. Barcelona: Profiteditorial; 2013.

- (49)XVII Encuentro Nacional de Salud y Medicina de la Mujer [Internet]. Madrid: SAMEN; 15-17 de Febrero de 2017. Papel de los probióticos en la candidiasis intestinal. [Citado 30 ene 2018]. Disponible en: <http://www.samem.es/ediciones-previas/>
- (50)Efe: Salud [Internet]. Madrid:_EFE; 2017. ¿Qué pasos debo seguir de la pirámide alimentaria para estar sano?; [Citado 14 abr 2018]. Disponible en: <https://www.efesalud.com/estilos-de-vida-saludable-nuevas-recomendaciones-de-la-piramide-nutricional-senc-2015/>
- (51)Bojanini JF. Hábitos higiénicos y flujo vaginal recurrente en adolescentes. Rev Sogia. 2002; 9(1):7-14.