



**Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud
Carrera de Medicina**

**Año 2021
Trabajo Final de Carrera (Tesis)**

**Utilidad de los probióticos en la
prevención y tratamiento de la
Candidiasis Vulvovaginal: una revisión
sistemática.**

**Probiotics' utility in prevention and
treatment of Vulvovaginal Candidiasis: a
systematic review.**

Alumno: Palladino de Sousa, Larissa

*larissa.palladinodesousa@alumnos.uai.edu.ar
Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud
Universidad Abierta Interamericana*

Tutor: Relloso, Silvia

*silvia.reloso@uai.edu.ar
Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud
Universidad Abierta Interamericana*

Utilidad de los probióticos en la prevención y tratamiento de la Candidiasis Vulvovaginal: una revisión sistemática.

Probiotics' utility in prevention and treatment of Vulvovaginal Candidiasis: a systematic review.

Autores: Palladino de Sousa L, Relloso S.

Resumen

Introducción: La candidiasis vulvovaginal (CVV) constituye una enfermedad inflamatoria aguda, que aparece en el 75% de las mujeres, al menos una vez en la vida. Suele ocurrir como episodios aislados, sin embargo un 5% de las mujeres presentan síntomas recurrentes (CVVR). El objetivo de este estudio es evaluar la eficacia y seguridad de los probióticos para la prevención y tratamiento de la CVV en combinación a los fármacos antimicóticos convencionales. **Materiales y métodos:** Una revisión sistemática, con las características de un estudio transversal, descriptivo y documental, de 36 artículos con análisis estadísticos de PubMed, Cochrane Library, TRIP Data Base y Google Scholar. **Resultados:** 9 estudios mostraron eficacia farmacológica de los probióticos, 9 mejoría en la sintomatología y prevención, 12 efectos benéficos y aumento de la tasa de curación clínica y micológica. 1 estudio informó que no es posible utilizarlos como único tratamiento, 2 reportaron que las evidencias son escasas y 3 no recomiendan el uso de probióticos. 22% de los estudios evaluaron la eficacia de *Lactobacillus rhamnosus*, 15% de *L. acidophilus*, 13% de *L. fermentum*, 14% de *L. plantarum*, 11% de *L. reuteri*, 8% de *L. gasseri*, 4% de *L. crispatus*, 2% de *Saccharomyces cerevisiae*, y once cepas individuales que fueron evaluadas una única vez. **Conclusión:** La revisión refuerza la evidencia que apoyaría el uso de cepas probióticas benéficas específicas con actividad demostrada en el tratamiento de la candidiasis vulvovaginal. Sin embargo los estudios son muy heterogéneos y con baja calidad metodológica por lo que sería necesario realizar ensayos con metodologías bien estandarizadas.

Palabras Clave: probióticos; lactobacilos; candidiasis vulvovaginal; candidiasis mucosa; antimicóticos.

Abstract

Background: Vulvovaginal candidiasis (VVC) is an acute inflammatory disease that appears in 75% of women at least once in their life. It usually occurs as isolated episodes, however 5% of women have recurrent symptoms (RVVC). The objective of this study is to evaluate the efficacy and safety of probiotics for the prevention and treatment of CVV in combination with conventional antifungal drugs. **Materials and methods:** It is a systematic review, with the characteristics of a cross-sectional, descriptive and documentary study, of 36 articles with statistical analyzes from PubMed, Cochrane Library, TRIP Data Base and Google Scholar. **Results:** 9 studies showed pharmacological efficacy of probiotics, 9 improvement in symptoms and prevention, 12 beneficial effects and an increase in the clinical and mycological cure rate. 1 study reported that it is not possible to use them as the only treatment, 2 reported that the evidence is scarce and 3 do not recommend the use of probiotics. 22% of the studies evaluated the efficacy of *Lactobacillus rhamnosus*, 15% of *L. acidophilus*, 13% of *L. fermentum*, 14% of *L. plantarum*, 11% of *L. reuteri*, 8% of *L. gasseri*, 4% of *L. crispatus*, 2% of *Saccharomyces cerevisiae*, and eleven individual strains that were evaluated only once. **Conclusion:** The review reinforces the evidence that would support the use of specific beneficial probiotic strains with demonstrated activity in the treatment of vulvovaginal candidiasis. However, the studies are very heterogeneous and of low methodological quality, so it would be necessary to carry out trials with well-standardized methodologies.

Keywords: Probiotics; lactobacillus; vulvovaginal candidiasis; mucosal candidiasis; antimycotics.

1. INTRODUCCIÓN

La candidiasis vulvovaginal (CVV) es una enfermedad inflamatoria aguda, y es la segunda causa más común de infección vaginal después de la vaginosis bacteriana, (5,31) se presenta con síntomas como prurito vulvar, disuria, dispareunia y eritema vulvar y vaginal. (4–6) Es producida por levaduras del género *Candida*, siendo *Candida albicans* la especie más frecuente (85% al 95%). (5,7,8) La CVV es consecuencia del desequilibrio en la microbiota vaginal, principalmente por la disminución de bacilos Gram positivos del género *Lactobacillus* que regulan el crecimiento de este hongo. (1,5)

Los lactobacilos están presentes en la microbiota habitual de la vagina en el momento de la pubertad, producen ácido láctico a partir del glucógeno de las células epiteliales vaginales. Al producir ácido láctico disminuyen el pH vaginal e inhiben el sobrecrecimiento de bacterias patógenas y levaduras como *Candida* spp. (31,35) Una vez en la menopausia, por la reducción de los niveles de estrógeno el contenido de glucógeno también desciende, lo que lleva al agotamiento de lactobacilos, resultando en un aumento posterior del pH vaginal, promoviendo así el crecimiento de bacterias patógenas. (26–28)

Los cuadros que se han asociado a la disminución de lactobacilos de la microbiota vaginal son cuatro: a) la vaginosis bacteriana, cuyos agentes etiológicos son *Gardnerella vaginalis*, especies de *Mobiluncus*, *Mycoplasma hominis*, *Prevotella* y *Peptostreptococcus*; (1,11) b) candidiasis producida por *Candida albicans*, y otras especies de *Candida*; (27) c) tricomoniasis, por consecuencia de la proliferación de *Trichomonas vaginalis* y d) las infecciones del tracto urogenital, causadas sobre todo por enterobacterias de origen intestinal y cocos Gram positivos de origen intestinal. (9,17,29)

El desarrollo de CVV es multifactorial, depende de factores predisponentes del huésped (Diabetes Mellitus no controlada, VIH, tratamiento con antibióticos, glucocorticoides o reemplazo hormonal, genéticos (mayor prevalencia en mujeres de raza negra, personas con fenotipo del grupo sanguíneo ABO-Lewis o con antecedentes familiares) y comportamentales (el uso de espermicidas o anticonceptivos orales, las relaciones sexuales frecuentes, las relaciones sexuales receptivas orogenital y la ropa ajustada) que aumentan el riesgo de desarrollar CVV. (9,10,20)

Se estima que el 75% de las mujeres durante su edad reproductiva tienen al menos un episodio de CVV, cerca del 50%

de ellas presentan dos o más episodios. (12,13) Sin embargo, un 5% a 8% de las mujeres pueden presentar candidiasis vulvovaginal recurrente (CVVR) (más de 4 episodios al año) que se asocia a una importante disminución en su calidad de vida, al uso de tratamientos crónicos y también a la búsqueda de terapias alternativas, ya que suele ser refractarias al tratamiento convencional. (14,15, 25)

A pesar de la eficacia y avance de la terapéutica hay un aumento de la farmacoresistencia, lo que torna la CVV un problema común en todo el mundo, afectando todos los estratos de la sociedad. (3-5,17)

Por ser una infección común entre las mujeres se asocia con una morbilidad y un costo sanitario considerables, (6,18,19) solo en los EE. UU., en los últimos diez años, hay un costo estimado de cinco mil millones de dólares por la pérdida de productividad, junto con el diagnóstico y el tratamiento de la CVV. (20,21). Por ello es necesario encontrar alternativas eficaces en su prevención y tratamiento.

En este contexto, los productos naturales pueden aparecer como una alternativa terapéutica. El uso de probióticos ha despertado interés para tratar o prevenir infecciones fúngicas en mucosas, particularmente la CVV. (12,22,23)

Los probióticos son microorganismos vivos no patógenos que se administran para mejorar el equilibrio microbiano y conferir beneficios a la salud del huésped. (7,22-24) A principios del siglo XX investigadores sugirieron que la flora intestinal podría alterarse con microorganismos beneficiosos que reemplazan a los patógenos. (23,28) Tales microorganismos beneficiosos pertenecen a los géneros *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, y en menor medida *Saccharomyces boulardii* y *Streptococcus*. (7,18,20)

Los beneficios de los probióticos en el tracto gastrointestinal son conocidos, como sus acciones en la disminución del pH intestinal y la colonización de microorganismos patógenos, modificando la respuesta inmune del huésped. (20-23)

Diferentes especies de lactobacilos son los principales candidatos para ser usados en terapias de reposición en procesos patológicos que afecten a la microbiota vaginal. (7,21) Pueden colonizar la mucosa e impedir el establecimiento o la proliferación excesiva de microorganismos potencialmente patógenos al acidificar el pH vaginal por la producción de ácido láctico y peróxido de hidrógeno (H_2O_2), tóxicos para la mayoría de los microorganismos. (12,13,29)

Los *Lactobacillus* spp forman biopelículas, capaces de realizar coagregación y

adherencia en el epitelio vaginal para impedir estéricamente la colonización por un patógeno, además de producir bacteriocinas, que presentan actividad contra cepas patógenas Gram negativas y Gram positivas. (1,6,35)

Los lactobacilos podrían actuar en vaginosis bacteriana, vulvovaginitis por *Candida* e infecciones del tracto urinario. (1,7,14,31)

Según la literatura, los medios de administración de probióticos para la prevención y tratamiento de CVV son a través de cápsulas intravaginales, cápsulas orales y tabletas vaginales, con dosis variando de 10^4 a 10^{10} UFC, de cada cepa probiótica. (1-3,9,14,27) También hay disponibles probióticos en formas de cremas, geles, pesarios, supositorios, espumas, ungüentos, películas, tampones, anillos y duchas vaginales. (7,14,24,28)

Los probióticos generalmente se consideran seguros. Aun así, algunas especies de probióticos presentan efectos adversos, como el potencial de bacteriemia y endocarditis por *L. rhamnosus*, *L. plantarum*, *L. casei*, *L. paracasei*, *L. acidophilus*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium longum* y *Bifidobacterium eriksonii*. (13,30,34) Estos cuadros aparecen principalmente en pacientes con enfermedades de base graves y/o inmunosupresión. (31-33)

El objetivo de esta investigación es la evaluación, por medio de una revisión sistemática de la literatura, de la utilidad, efecto y seguridad de los probióticos para la prevención y tratamiento de la candidiasis vulvovaginal en combinación a los fármacos antimicóticos convencionales.

2 - MATERIALES Y MÉTODOS

2.1 Diseño

Es una revisión sistemática de la literatura disponible, con las características de un estudio transversal, descriptivo y documental, según la recolección de informaciones de artículos, estudios y ensayos clínicos publicados sobre la utilidad de los probióticos en la prevención y tratamiento de CVV.

2.2 Población en estudio

Teniendo como base la pregunta de investigación PICO "¿Son útiles los probióticos para la prevención y tratamiento de la Candidiasis Vulvovaginal?", la población de este estudio se basa en artículos que examinan pacientes no embarazadas que presenten candidiasis vulvovaginal al menos una vez durante su vida y en pacientes que presenten recurrencia. Los artículos fueron seleccionados de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión para que esta revisión sistemática sirva de actualización de evidencias y datos.

Se seleccionaron artículos que incluían mujeres de cualquier edad que hayan sido diagnosticadas con candidiasis vulvovaginal al menos una vez en su vida o que hayan presentado recurrencias, tratamiento de uso combinado de antimicóticos y probióticos en casos de candidiasis vulvovaginal, estudios completos disponibles en las bases de datos utilizadas y artículos de probióticos en cualquier idioma. Se excluyeron artículos que incluían mujeres embarazadas que presenten candidiasis vulvovaginal (a pesar de presentar la sintomatología esta condición las excluyen), mujeres infectadas con HIV, o en estado hipotendócrinos, o inmunodeprimidas que presenten candidiasis vulvovaginal (a pesar de presentar la sintomatología las condiciones las excluyen) y editoriales.

2.3 Entorno

Ámbito de estudio universitario. Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud de la Universidad Abierta Interamericana (UAI).

2.4 Estrategia de búsqueda

Se realizaron búsquedas exhaustivas en las bases de datos que incluyen PubMed, Cochrane Library y TRIP Data Base. Los términos de búsqueda incluyeron "probiotics", "vulvovaginal candidiasis", "lactobacillus", "mucosal candidiasis" y "antimycotics". Los términos de búsqueda también se ingresaron en Google Scholar

para identificar artículos adicionales de posible relevancia. En todos los casos se utilizó el operador booleano "AND" y no se utilizaron filtros.

2.5 - Extracción de datos

Los datos fueron seleccionados de forma independiente y revisados. Para la presentación de los datos, se construyó una tabla. El análisis estadístico cuantitativo no fue posible debido a la heterogeneidad de las preparaciones probióticas, los resultados primarios y secundarios y los métodos de los ensayos clínicos. En cambio, se realizó una evaluación detallada de las especies probióticas utilizadas y los resultados de las intervenciones según los diferentes estudios seleccionados. Fueron utilizados métodos de mediciones cualitativos con pruebas estadísticas no paramétricas.

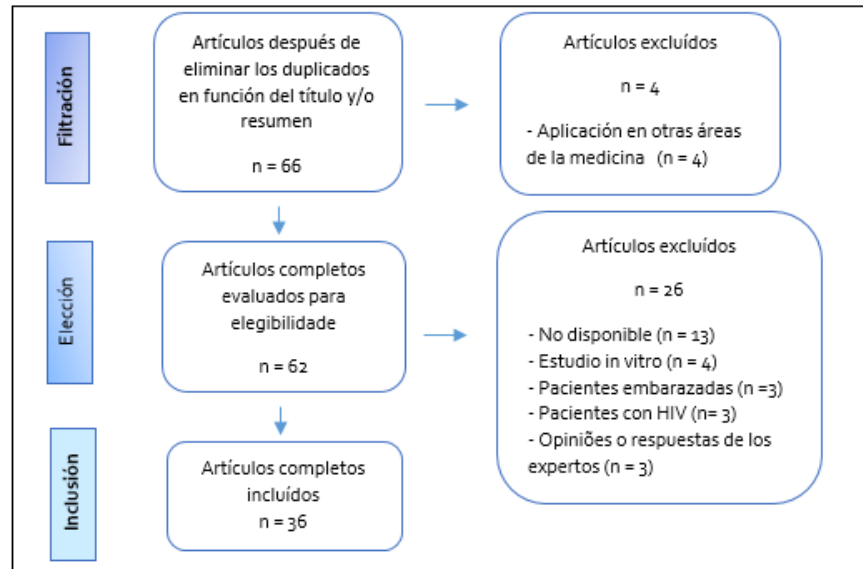
3 -RESULTADOS

3.1 - Selección de estudios

La figura 1 muestra al diagrama de flujo del estudio, que describe el proceso para identificar, seleccionar y determinar la

elegibilidad de los artículos que se analizaron. De los 62 artículos completos evaluados para elegibilidad, 26 fueron excluidos por no presentar relevancia a la investigación propuesta,

Figura 1. Diagrama de flujo del estudio



conforme la lectura de sus títulos y resúmenes, siguiendo los criterios de exclusión. Se incluyeron 36 artículos para el análisis final de esta revisión sistemática. Estos incluyeron 4 revisiones sistemáticas, 14 revisiones, 8 ensayos clínicos, 2 ensayos clínicos randomizados, 4 ensayos clínicos randomizados doble ciego, 2 ensayos clínicos in vivo, 1 estudio piloto y 1 estudio comparativo.

3.2 Características de los estudios

Las características de los estudios incluidos, categorizados según la referencia del estudio (autor y año de publicación), especie de probiótico y el resultado obtenido de la intervención, se muestran en la tabla 1.

3.3 - Síntesis de los resultados

Respecto de los probióticos estudiados y utilizados en casos de CVV, en los artículos seleccionados en esta revisión sistemática

se encontró una variabilidad considerable en cuanto a elección de las cepas probióticas. 22% de los estudios evaluaron la eficacia de *Lactobacillus rhamnosus*, 15% de *L. acidophilus*, 13% de *L. fermentum*, 14% de *L. plantarum*, 11% de *L. reuteri*, 8% de *L. gasseri*, 4% de *L. crispatus*, 2% de *Saccharomyces cerevisiae*, 1% de *S. boulardii*, 1% de *L. paracei*, 1% de *L. pentosus*, 1% de *Bifidobacterium bifidum*, 1% de *Bifidobacterium longum*, 1% de *Streptococcus thermophilus*, 1% de *L. casei*, 1% de *Pediococcus acidulacti* y 1% de *L. delbruckeii*.

En relación a los resultados de las intervenciones probióticas en CVV, nueve estudios indicaron que los probióticos pueden aumentar la eficacia farmacológica de un agente antimicótico y reducen el riesgo de recurrencia en CVV. Nueve estudios reportaron que la suplementación con probióticos al tratamiento convencional de CVV ofrece mejoría en la

sintomatología además de presentar potencial en prevenir la CVV. Doce estudios informaron que los probióticos, en acción adyuvante a los antimicóticos, presentan efectos beneficiosos al interferir en la expresión de factores de virulencia de hongos, aumentando la tasa de curación clínica y micológica a corto (una semana) y a largo plazo (de tres a seis meses), siendo exitosos en la prevención de episodios de CVV.

Un estudio informó que, a pesar de no ser posible utilizarlos solos como tratamiento, la acción conjunta de los probióticos a antimicóticos puede ser eficaz. Dos estudios informaron que las evidencias son escasas para apoyar el uso de probióticos. Tres estudios no recomiendan el uso de probióticos en CVV, independiente de la vía de administración y que los resultados son conflictivos en relación a la efectividad de los mismos.

Tabla 1. Resultados de las intervenciones probióticas en CVV según la especie de probiótico utilizada en los diferentes estudios seleccionados.

Referencias (Autor, año de publicación)	Especies probióticas	Resultados de las intervenciones probióticas
Vicariotto F, et al. 2012	<i>Lactocabillus fermentum</i> LF-10 <i>L. fermentum</i> LF-11 <i>L. acidophilus</i> LA-02	Las intervenciones probióticas pueden ser electivas como terapia y como prevención de la CVV.
Murina F, et al. 2012	<i>L. fermentum</i> LF-10 <i>L. acidophilus</i> LA-02	Los probióticos pueden auxiliar en la disminución de las recurrencias de CVV.
Ehrström S, et al. 2010	<i>L. gasseri</i> LN40 <i>L. fermentum</i> LN99 <i>L. casei</i> subsp. <i>rharnosus</i> LN113 <i>Pediococcus acidilactici</i> LN23	La suplementación con probióticos del tratamiento convencional de la CVV dio como resultado una secreción menos maloliente y una tendencia hacia una mayor tasa de curación clínica.
Kovachev SM, et al. 2015	<i>L. acidophilus</i> <i>L. rharnosus</i> <i>Streptococcus thermophilus</i> <i>L. delbruckeii</i> subsp. <i>bulgaricus</i>	La administración vaginal de los probióticos puede aumentar la eficacia de la terapia antifúngica para CVV.
De Seta F, et al. 2014	<i>L. plantarum</i>	La administración vaginal ayuda a restaurar un ambiente vaginal saludable que puede auxiliar en prevenir la CVV y aliviar la sintomatología.

Palacios S, et al. 2016	<i>L. plantarum</i> l1001	La terapia probiótica después del uso de Clotrimazol para CVV reduce significativamente el riesgo de recurrencia a 3 meses.
Davar R, et al. 2016	<i>L. acidophilus</i> <i>Bifidobacterium bifidum</i> <i>Bifidobacterium longum</i>	Si bien no se pueden usar los probióticos solos como tratamiento, la acción conjunta a antifúngicos puede ser eficaz en el tratamiento de la CVV.
Pendharkar S, et al. 2015	<i>L. rhamnosus</i> DSM 14870 <i>L. gasseri</i> DSM 14869	Los probióticos en combinación con medicación antimicótica (fluconazol) pueden mejorar ligeramente la prevención de la recurrencia de CVV.
Santos CMA, et al. 2016	<i>L. plantarum</i> 59 <i>L. fermentum</i> 137 <i>L. plantarum</i> 138 <i>L. plantarum</i> 174 <i>L. fermentum</i> 195 <i>L. fermentum</i> 197 <i>L. plantarum</i> 198 <i>L. gasseri</i> 202	LP59 y LF137 tienen actividad antagonista simultánea frente a patógenos. Para las demás cepas es necesario estudios adicionales que involucren la capacidad de inmunomodulación y estudios <i>in vivo</i> .
van de Wijgert J, et al. 2020	<i>L. gasseri</i> 14869 <i>L. rhamnosus</i> GR-1 <i>L. plantarum</i> <i>L. acidophilus</i> LA-02 <i>L. crispatus</i>	Los probióticos son prometedores para la cura y prevención de la CVV. Es necesario en el futuro la realización de ensayos clínicos más rigurosos.
Martinez RCR, et al. 2009	<i>L. rhamnosus</i> GR-1 <i>L. reuteri</i> RC-14	Los probióticos pueden aumentar la eficacia de un agente antifúngico (fluconazol 150mg) para curar enfermedades.
Chew SY, et al. 2015	<i>L. rhamnosus</i> GR-1 <i>L. reuteri</i> RC-14	Los probióticos presentan efectos antifúngicos y su uso produjo inhibición del crecimiento y eventual muerte de <i>C. glabrata</i> .
Hanson L, et al. 2016	<i>L. gasseri</i> LN-40 <i>L. plantarum</i> <i>L. rhamnosus</i> GR-1 <i>L. reuteri</i> RC-14	Los probióticos pueden ser una alternativa o un tratamiento conjunto para las infecciones urogenitales, aunque no se pueda hacer recomendaciones sustanciales de práctica clínica basadas en la solidez de la evidencia.

Buggio L, et al. 2019	<i>L. plantarum</i> P17630	Las evidencias son escasas y no hay un consenso para el uso del probiótico para el tratamiento de infecciones vaginales.
Borges S, et al. 2014	<i>L. crispatus</i> <i>L. gasseri</i> LN-40 <i>L. reuteri</i>	Los probióticos son importantes para mantener normal la salud urogenital así como para prevenir o tratar infecciones.
Abad CL, et al. 2009	<i>L. rhamnosus</i> GR-1 <i>L. reuteri</i> <i>L. acidophilus</i> <i>L. rhamnosus</i> GG	Hay poca evidencia para apoyar el uso de probióticos para la CVV.
Pericolini E, et al. 2018	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	Los probióticos muestran efecto beneficioso al interferir en la expresión de factores de virulencia de hongos junto con la modulación de la respuesta inflamatoria del huésped.
Russo R, et al. 2019	<i>L. acidophilus</i> GLA-14 <i>L. rhamnosus</i> HN001	Los probióticos como terapia adyuvante al clotrimazol tópico presentan eficacia para reducir los síntomas y la recurrencia de CVV.
Shenoy A, et al. 2019	<i>L. rhamnosus</i> GR-1 <i>L. acidophilus</i> <i>L. fermentum</i>	Los probióticos pueden ser beneficiosos para complementar las terapias antimicóticas convencionales en pacientes con CVV aguda.
Falagas ME, et al. 2006	<i>L. acidophilus</i> <i>L. rhamnosus</i> GR-1 <i>L. fermentum</i> RC-14	Es controvertido el uso de probióticos en la prevención de la recurrencia de CVV.
Sobel JD. 2007	<i>Lactobacillus</i> spp	Ni la administración oral ni la vaginal de lactobacilos después del tratamiento con antimicóticos previene la CVV.
Snydman DR. 2008	<i>L. rhamnosus</i> GG <i>L. fermentum</i> RC-14 <i>L. plantarum</i> <i>Saccharomyces boulardii</i>	Por presentar propiedades que previene la adhesión o la invasión de patógenos, <i>L. rhamnosus</i> GG es considerado un probiótico seguro.
Sobel JD. 2016	<i>Lactobacillus</i> spp	Los probióticos muestran efecto protector en la expresión de la virulencia de <i>Candida</i> spp.

Williams NT. 2010	<i>L. crispatus</i> <i>L. rhamnosus</i> GR-1 <i>L. fermentum</i> RC-14 <i>L. acidophilus</i>	Los probióticos ofrecen una mejoría en la sintomatología de la CVV.
Reid G, et al. 2001	<i>L. rhamnosus</i> GR-1 <i>L. fermentum</i> RC-14	Los productos probióticos pueden ser un complemento de la farmacoterapia como medio para reducir el riesgo de recurrencia de CVV.
Xie HY, et al. 2017	<i>L. rhamnosus</i> GR-1 <i>L. reuteri</i> RC-14 <i>L. acidophilus</i> <i>L. rhamnosus</i> <i>Streptococcus thermophilus</i> <i>Bifidobacterium breve</i> <i>Bifidobacterium longum</i> <i>L. bulgaricus</i>	Como terapia adyuvante los probióticos pueden aumentar la tasa de curación clínica y micológica a corto plazo y disminuir la tasa de recaída al mes.
Dovnik A, et al. 2015	<i>L. rhamnosus</i> GR-1 <i>L. fermentum</i> RC-14 <i>L. acidophilus</i> <i>L. reuteri</i> RC-14	Los estudios comparados presentan resultados conflictivos en relación a la efectividad de los probióticos.
Watson CJ, et al. 2012	<i>Lactobacillus</i> spp.	Los probióticos son recomendados como terapia adyuvante a pesar de la limitada evidencia.
Vladareanu R, et al. 2018	<i>L. plantarum</i> P17630	Los probióticos muestran mejoría en la colonización de bacterias productores de ácido láctico y el uso de cápsulas orales del probiótico como terapia adyuvante tiene éxito en prevenir episodios de CVV.
Palmeira de Oliveira R, et al. 2015	<i>L. gasseri</i>	El uso de <i>L. gasseri</i> es una importante estrategia para prevenir recurrencias o auxiliar en una recuperación más rápida en las infecciones vaginales.
Pericolini E, et al. 2017	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> <i>L. rhamnosus</i>	Los probióticos muestran un efecto beneficioso en inactivación de levaduras y como agente anti infeccioso vaginal.
Watson C, et al. 2007	<i>L. acidophilus</i>	Los probióticos son capaces de restablecer el estado ácido del pH vaginal e

		incentivar el crecimiento de la flora vaginal normal.
Reid G. 2002	<i>L. rhamnosus</i> GR-1 <i>L. fermentum</i> RC-14 <i>L. fermentum</i> B-54	El uso de probióticos muestra utilidad en restablecimiento de la flora vaginal normal como en la prevención de episodios de recurrencia de CVV.
Reid G, et al. 2009	<i>L. rhamnosus</i> GR-1 <i>L. reuteri</i> RC-14	Los probióticos ofrecen potencial profiláctico a pesar de la baja cantidad de evidencias.
Matsubara VH. 2016	<i>L. rhamnosus</i> GR-1 <i>L. reuteri</i> RC-14	Los probióticos pueden reducir la colonización por <i>Candida</i> en las superficies mucosas, alivian los signos y los síntomas de la infección.
Er S, et al. 2019	<i>L. crispatus</i> <i>L. acidophilus</i> <i>L. paracesei</i> subsp <i>paracesei</i> <i>L. pentosus</i> <i>L. plantarum</i>	La actividad antimicótica fue específica según cada cepa. Ellas contienen propiedades como la producción de ácido láctico y peróxido de hidrógeno que, en conjunto al tratamiento antimicótico, son prometedores en el tratamiento de CVV.

4. DISCUSIÓN

4.1 - Acción conjunta de los antimicóticos y los probióticos

Diferentes autores evaluaron antimicóticos como fluconazol, (21,26) clotrimazol, (12,27,32) miconazol, (1,4) butoconazol, (7,21,29) con distintas dosis, tomas y duración del tratamiento, seguidos por el uso de probióticos. Los probióticos vaginales pueden servir como una estrategia preventiva (que complementaria el tratamiento farmacológico) y una intervención primaria para reducir el riesgo de infecciones vaginales. Más allá del impacto clínico del probiótico, tanto los

pacientes como los ginecólogos informaron altas tasas de satisfacción, tolerabilidad y eficacia. (20,32)

La tasa de curación tras el uso de cápsulas intravaginales (EcoVag®, que contiene *L. gasseri* DSM 14869 y *L. rhamnosus* DSM 14870) inmediatamente después del tratamiento con fluconazol fue del 75% en el seguimiento de 6 meses y 65% a los 12 meses, resaltando una curación clínica y microbiológica superior. (1,15)

El aumento global actual de la resistencia a los fármacos antimicrobianos refuerza el interés en las alternativas a los tratamientos antibióticos/ antimicóticos. El

mercado global de probióticos alcanzó los 45.000 millones de dólares en 2018, lo que representa una tasa de crecimiento del 6,8% anual. (14,23) La eficacia preventiva de los probióticos, especialmente para mujeres con altas tasas de recidiva de CVV documentadas, es por tanto un campo de investigación interesante.

4.2 - Utilidad, efecto y seguridad de los probióticos

Algunas cepas probióticas están patentadas y pueden ser encontradas a la venta como cápsulas intravaginales EcoVag® (contiene *L. gasseri* DSM 14869 y *L. rhamnosus* DSM 14870), (2,28) cápsulas orales Pro-Digest® (*L. acidophilus*, *Bifidobacterium bifidum* y *Bifidobacterium longum*), (3,9) cápsulas orales con cepas combinadas (*L. rhamnosus* GR-1 y *L. reuteri* RC-14), (1,6,21) tabletas vaginales Melagyn® (contiene *L. plantarum* l1001) (27,30) y tabletas vaginales con cepas combinadas (*L. fermentum* LF-10 y *L. acidophilus* LA-02). (20)

Estas preparaciones presentan como efectos disminución de la colonización por *C. albicans*, (6) menor recurrencia de síntomas, como prurito y eritema vulvar, (15) por lo que poseen relevancia como recurso para las mujeres que necesitan reponer su microbiota vaginal después del uso de antibióticos. (1,2,6) Si bien no es recomendable usar los probióticos solos como tratamiento, su uso combinado con medicamentos antimicóticos podrían

mejorar la calidad de los tratamientos. (28)

4.3 - Limitaciones de los artículos

A pesar de la existencia de muchos estudios en relación al uso de los probióticos en la medicina, estos presentan muchas limitaciones. La calidad de los estudios sobre el uso de probióticos en CVV, en su gran mayoría, fueron subóptimos, con falta de aleatorización, resultados no concluyentes, tamaños de muestras limitados y frecuentes abandonos durante el seguimiento del estudio.

4.4 - Fortalezas de los probióticos como prevención y tratamiento en CVV

En esta revisión sistemática se realiza un análisis interpretativo de la población de los artículos elegidos para una comprensión de los resultados y, aunque la mayoría de los artículos sean limitados metodológicamente, mostrarían la fortaleza de la utilidad, efecto y seguridad de los probióticos por los beneficios producidos.

De los 36 estudios seleccionados, 30 son favorables a la utilidad de los probióticos tras el aumento de la eficacia farmacológica en acción conjunta a los agentes antimicóticos, generando efectos benéficos a la tasa de curación clínica y micológica, causando una mejoría de la sintomatología y disminuyendo el riesgo de recurrencia de CVV.

Si bien de los probióticos identificados en esta revisión la mayoría corresponde al género *Lactobacillus*, aún no está claro cuales cepas son las más eficaces sin la realización de un estudio comparativo con otras especies probióticas. De esta manera, de acuerdo a lo evaluado los probióticos podrían mejorar levemente la eficacia del tratamiento al inhibir directamente el crecimiento o la adherencia de la levadura o al favorecer la colonización por lactobacilos.

5. CONCLUSIÓN

Con la perspectiva en reducir el uso de antimicrobianos para evitar el desarrollo creciente de resistencias, los pacientes y médicos necesitan de enfoques alternativos para tratar y prevenir infecciones urogenitales comunes. La ciencia debe seguir el ritmo de la generación del conocimiento necesario a través de la investigación para apoyar la práctica clínica basada en la evidencia.

Esta revisión refuerza la evidencia que apoyaría el uso de cepas probióticas benéficas específicas con actividad demostrada para el tratamiento de la candidiasis vulvovaginal, pero en distintos grados de afirmaciones y/o la necesidad de que haya más evidencias de mejor calidad. El uso de probióticos podría servir como una estrategia preventiva (que

4.5 - Implicaciones para investigaciones futuras

Se recomienda en investigaciones futuras la creación de protocolos de estudios bien diseñados, con metodologías estandarizadas, como estudios aleatorios doble ciego controlados con placebo y con tamaños de muestras más grandes, evaluaciones periódicas de los parámetros de eficacia y seguridad antes, durante y después de la interrupción del uso de probióticos, y la mejoría del poder estadístico para permitir comparaciones directas entre probióticos.

complementaria el tratamiento farmacológico) y una intervención primaria para reducir el riesgo de infecciones vaginales.

6. CONFLICTOS DE INTERÉS

Las autoras declaran no tener conflictos de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Xie HY, Feng D, Wei DM, Mei L, Chen H, Wang X, et al. Probiotics for vulvovaginal candidiasis in non-pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev.* 23 de 2017;11:CD010496.
2. Chew SY, Cheah YK, Seow HF, Sandai D, Than LTL. Probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 and *Lactobacillus reuteri* RC-14 exhibit strong antifungal effects against vulvovaginal candidiasis-causing *Candida glabrata* isolates. *J Appl Microbiol.* mayo de 2015;118(5):1180-90.
3. Watson CJ, Pirotta M, Myers SP, Myers P. Use of complementary and alternative medicine in recurrent vulvovaginal candidiasis--results of a practitioner survey. *Complement Ther Med.* agosto de 2012;20(4):218-21.
4. Kovachev SM, Vatcheva-Dobrevska RS. Local Probiotic Therapy for Vaginal *Candida albicans* Infections. *Probiotics & Antimicro Prot.* marzo de 2015;7(1):38-44.
5. Sobel JD. Vulvovaginal candidosis. *The Lancet.* junio de 2007;369(9577):1961-71.
6. Matsubara VH, Bandara HMHN, Mayer MPA, Samaranayake LP. Probiotics as Antifungals in Mucosal Candidiasis. *Clinical Infectious Diseases.* 1 de mayo de 2016;62(9):1143-53.
7. Santos CMA, Pires MCV, Leão TL, Hernández ZP, Rodríguez ML, Martins AKS, et al. Selection of *Lactobacillus* strains as potential probiotics for vaginitis treatment. *Microbiology (Reading).* julio de 2016;162(7):1195-207.
8. Davar R, Nokhostin F, Eftekhari M, Sekhvat L, Bashiri Zadeh M, Shamsi F. Comparing the Recurrence of Vulvovaginal Candidiasis in Patients Undergoing Prophylactic Treatment with Probiotic and Placebo During the 6 Months. *Probiotics Antimicrob Proteins.* septiembre de 2016;8(3):130-3.
9. Hanson L, VandeVusse L, Jermé M, Abad CL, Safdar N. Probiotics for Treatment and Prevention of Urogenital Infections in Women: A Systematic Review. *J Midwifery Womens Health.* mayo de 2016;61(3):339-55.
10. Vicariotto F, Del Piano M, Mogna L, Mogna G. Effectiveness of the association of 2 probiotic strains formulated in a slow release vaginal product, in women affected by vulvovaginal candidiasis: a pilot study. *J Clin Gastroenterol.* octubre de 2012;46 Suppl:S73-80.
11. Russo R, Superti F, Karadja E, De Seta F. Randomised clinical trial in women with Recurrent Vulvovaginal Candidiasis: Efficacy of probiotics and lactoferrin as maintenance treatment. *Mycoses.* abril de 2019;62(4):328-35.
12. Borges S, Silva J, Teixeira P. The role of lactobacilli and probiotics in maintaining vaginal health. *Arch Gynecol Obstet.* marzo de 2014;289(3):479-89.
13. van de Wijgert J, Verwijs MC. Lactobacilli-containing vaginal probiotics to cure or prevent bacterial or fungal vaginal dysbiosis: a systematic review and recommendations for future trial designs. *BJOG.* 2020;127(2):287-99.
14. 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.* septiembre de 2010;12(10):691-9.
15. Sobel JD. Recurrent vulvovaginal candidiasis. *Am J Obstet Gynecol.* enero de 2016;214(1):15-21.
 16. Gabrielli E, Pericolini E, Ballet N, Roselletti E, Sabbatini S, Mosci P, et al. *Saccharomyces cerevisiae*-based probiotic as novel anti-fungal and anti-inflammatory agent for therapy of vaginal candidiasis. *Benef Microbes.* 27 de febrero de 2018;9(2):219-30.
 17. Falagas ME. Probiotics for prevention of recurrent vulvovaginal candidiasis: a review. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 30 de mayo de 2006;58(2):266-72.
 18. Murina F, Graziottin A, Vicariotto F, De Seta F. Can *Lactobacillus fermentum* LF10 and *Lactobacillus acidophilus* LA02 in a slow-release vaginal product be useful for prevention of recurrent vulvovaginal candidiasis?: A clinical study. *J Clin Gastroenterol.* diciembre de 2014;48 Suppl 1:S102-105.
 19. De Seta F, Parazzini F, De Leo R, Banco R, Maso GP, De Santo D, et al. *Lactobacillus plantarum* P17630 for preventing *Candida* vaginitis recurrence: a retrospective comparative study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* noviembre de 2014;182:136-9.
 20. Shenoy A, Gottlieb A. Probiotics for oral and vulvovaginal candidiasis: A review. *Dermatologic Therapy.* 30 de mayo de 2019;e12970.
 21. Pendharkar S, Brandsborg E, Hammarström L, Marcotte H, Larsson P-G. Vaginal colonisation by probiotic lactobacilli and clinical outcome in women conventionally treated for bacterial vaginosis and yeast infection. *BMC Infect Dis.* 3 de julio de 2015;15:255.
 22. Williams NT. Probiotics. *Am J Health Syst Pharm.* 15 de marzo de 2010;67(6):449-58.
 23. Snyderman DR. The Safety of Probiotics. *CLIN INFECT DIS.* febrero de 2008;46(s2):S104-11.
 24. Palmeira-de-Oliveira R, Palmeira-de-Oliveira A, Martinez-de-Oliveira J. New strategies for local treatment of vaginal infections. *Adv Drug Deliv Rev.* 15 de septiembre de 2015;92:105-22.
 25. Palacios S, Espadaler J, Fernández-Moya JM, Prieto C, Salas N. Is it possible to prevent recurrent vulvovaginitis? The role of *Lactobacillus plantarum* l1001 (CECT7504). *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* octubre de 2016;35(10):1701-8.
 26. Martinez RCR, Franceschini SA, Patta MC, Quintana SM, Candido RC, Ferreira JC, et al. Improved treatment of vulvovaginal candidiasis with fluconazole plus probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 and *Lactobacillus reuteri* RC-14. *Lett Appl Microbiol.* marzo de 2009;48(3):269-74.
 27. Er S, İstanbullu Tosun A, Arık G, Kivanç M. Anticandidal activities of lactic acid bacteria isolated from the vagina. *Turkish Journal of Medical Sciences.* 11 de febrero de 2019;49(1):375-83.
 28. Buggio L, Somigliana E, Borghi A, Vercellini P. Probiotics and vaginal microecology: fact or fancy? *BMC Womens Health.* 31 de 2019;19(1):25.

29. Reid G, Dols J, Miller W. Targeting the vaginal microbiota with probiotics as a means to counteract infections. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. noviembre de 2009;12(6):583-7.
30. Pericolini E, Gabrielli E, Ballet N, Sabbatini S, Roselletti E, Cayzeele Decherf A, et al. Therapeutic activity of a *Saccharomyces cerevisiae*-based probiotic and inactivated whole yeast on vaginal candidiasis. *Virulence*. 2 de enero de 2017;8(1):74-90.
31. Abad CL, Safdar N. The role of lactobacillus probiotics in the treatment or prevention of urogenital infections--a systematic review. *J Chemother*. junio de 2009;21(3):243-52.
32. Dovník A, Golle A, Novak D, Arko D, Takač I. Treatment of vulvovaginal candidiasis: a review of the literature. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat*. 2015;24(1):5-7.
33. Vladareanu R, Miha D, Mitran M, Mehedintu C, Boiangiu A, Manolache M, et al. New evidence on oral *L. plantarum* P17630 product in women with history of recurrent vulvovaginal candidiasis (RVVC): a randomized double-blind placebo-controlled study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. enero de 2018;22(1):262-7.
34. Watson C, Calabretto H. Comprehensive review of conventional and non-conventional methods of management of recurrent vulvovaginal candidiasis. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. agosto de 2007;47(4):262-72.
35. Reid G, Bruce AW. Could probiotics be an option for treating and preventing urogenital infections? *Medscape Womens Health*. octubre de 2001;6(5):9.
36. Reid G. Probiotics for urogenital health. *Nutr Clin Care*. febrero de 2002;5(1):3-8.