

## El papel de los probióticos en la prevención de las infecciones urinarias recurrentes en mujeres

The role of probiotics in the prevention of recurrent urinary tract infections in women

Antonio Jiménez Pacheco A<sup>1</sup>, Araceli Jiménez Pacheco<sup>2</sup>, Eva María del Moral Domínguez<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Urología. Hospital Santa Ana. Motril. Granada

<sup>2</sup> Servicio de Rehabilitación. Centro de Rehabilitación y Traumatología. H.U Virgen de las Nieves. Granada

<sup>3</sup> Delegación Provincial de Educación. Granada. Junta de Andalucía

### Resumen

**Introducción:** Las infecciones urinarias (IU) figuran entre las enfermedades infecciosas más prevalentes. Los antibióticos empleados para el tratamiento y la prevención de recurrencias generan un coste sanitario importante y una alteración de la microbiota vaginal, lo que ha llevado a buscar otras alternativas terapéuticas, entre ellas los probióticos.

El objetivo del estudio es analizar el papel de los probióticos en la prevención de IU recurrentes en mujeres.

**Material y métodos:** Realizamos una búsqueda en la base de datos PUBMED, de los artículos publicados hasta enero del 2013, con los términos "probiotics and urinary tract infection", obteniendo 66 artículos de los cuales finalmente seleccionamos 37 artículos.

**Resultados:** De los 37 artículos, 25 son revisiones bibliográficas, 6 ensayos clínicos randomizados, controlados y el resto estudios piloto y de casos-controles prospectivos.

Se ha comparado la administración de Lactobacillus frente a trimetropin-sulfametoxazol (TMP / SMX) observando que Lactobacillus no cumple con los criterios de no inferioridad en la prevención de las IU en comparación con TMP / SMX. Asimismo, se comparó el consumo de zumo de arándano frente a Lactobacillus, observando una disminución del número de recurrencias en el grupo que tomó arándano. En los estudios en los que se comparó Lactobacillus frente a placebo si se ha observado un reducción entre el 50-70% en el número de recurrencias respecto al placebo.

**Conclusiones:** Aunque la mayoría de los estudios son heterogéneos y de un tamaño muestral pequeño, el uso de ciertas cepas de Lactobacillus para la prevención de recurrencias de ITU es prometedor.

### Abstract

**Introduction:** Urinary tract infections (UTI) are among the most prevalent infectious diseases. Antibiotics used for treatment and prevention of recurrences generate significant healthcare cost and disruption of the vaginal microbiota, which has led them to seek alternative therapies, including the probiotics enters.

The aim of the study is to analyze the role of probiotics in the prevention of recurrent UTIs in women.

**Material and methods:** We searched the PUBMED database of articles published up to January 2013, with the terms "probiotics and urinary tract infection", obtaining 66 items of which 37 items finally selected.

**Results:** Of the 37 items, 25 are literature reviews, 6 randomized trials, controlled and other pilot studies and case-control prospective.

Was compared the administration of Lactobacillus versus trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP / SMX) noting that Lactobacillus does not meet the criteria for non-inferiority in preventing UTIs compared with TMP / SMX. Also compared cranberry juice consumption against Lactobacillus, observing a decrease in the number of recurrences in the group taking cranberry. In studies that compared placebo vs Lactobacillus if there has been a 50-70% reduction in the number of recurrences compared to placebo.

**Conclusions:** Although most studies are heterogeneous and small sample size, the use of certain Lactobacillus strains for preventing recurrences of UTI is promising.

*Palabras clave: Probióticos, infecciones urinarias, lactobacillus.*

*Keywords: Probiotics, urinary tract infections, lactobacillus.*

## INTRODUCCIÓN

Las infecciones urinarias (IU) figuran entre las enfermedades infecciosas más prevalentes representando el segundo proceso infeccioso de mayor incidencia, por detrás de las infecciones del aparato respiratorio. Constituyen el principal motivo de consulta en Atención Primaria, especialmente en mujeres, representando las cistitis el 90% de las IU en la mujer (1).

Las recaídas representan el 20% de las recurrencias. Pueden ser debidas a la persistencia del microorganismo en el tracto urinario, a un tratamiento antibiótico inadecuado o demasiado corto, a la existencia de una anomalía genitourinaria o al acantonamiento de los gérmenes en un lugar inaccesible al antibiótico.

Las reinfecciones, son más frecuentes que las recaídas, están producidas por una bacteria distinta y se suelen producir meses después de la infección inicial. A veces pueden deberse al mismo microorganismo, que persiste en vagina o intestino.

La progresiva aparición de resistencias a los antibióticos usados habitualmente para el tratamiento de las IU así como la alteración de la microbiota vaginal producida como consecuencia del uso prolongado de antibióticos para prevenir las recurrencias, ha llevado a buscar otras alternativas terapéuticas, entre ellas los probióticos.

Los probióticos se han sido definidos como "microorganismos vivos que cuando se administran en cantidades adecuadas confieren un beneficio para la salud. Su administración se ha relacionado con una restitución de la flora vaginal y por tanto una disminución de las recurrencias.

El objetivo de esta revisión es analizar el papel de los probióticos en la prevención de las recurrencias de las IU en mujeres en base a la bibliografía publicada.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha llevado a cabo, una búsqueda en la base de datos PUBMED, de los artículos publicados hasta enero del 2013, con los términos "probiotics and urinary tract infection", con el filtro adicional "mujeres y humanos", obteniendo 66 artículos. Se han desechado los que no estudiaban el objetivo del estudio; los que carecían de abstract y los que no habían sido publicados en inglés o español. A su vez, se ha implantado un sistema de calidad interno que verificara el método elegido, el cual consistió en repetir la búsqueda en "Excerpta Médica" (EBMS) y en el "Índice Médico Español" (IME).

De entre todos los artículos, finalmente se seleccionaron 37 artículos que analizaban el papel de los probióticos en la prevención de las recurrencias de las IU en mujeres.

## RESULTADOS

De los 37 artículos, 25 son revisiones bibliográficas(2-26), 6 son ensayos clínicos aleatorizados, controlados y randomizados (27-32) y el resto estudios piloto y de casos y controles prospectivos (33-38). Aunque se han analizado todos los artículos, nos hemos centrado en los ensayos clínicos aleatorizados, y en los estudios de casos-controles.

Dada la falta de homogeneidad de los estudios, no ha sido posible agruparlos, por lo que a continuación exponemos los resultados de dichos estudios

Beerepoot MA et al. (27), realizan un ensayo clínico, randomizado, a doble ciego, con 252 mujeres postmenopáusicas con IU recurrentes que recibieron durante 12 meses una profilaxis con trimetropin-sulfametoxazol (TMP / SMX) 480mg una vez al día o una cápsula oral que contiene 10<sup>9</sup> unidades formadoras de colonias de *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 y *Lactobacillus reuteri* RC-14 dos veces al día. Se valoró la media del número de IU sintomáticas en el año anterior al inicio de la intervención, la proporción de participantes con al menos una IU durante 12 meses, tiempo hasta la primera infección y el desarrollo de resistencia antibiótica a *Escherichia coli*.

La media del número de IU sintomáticas fue de 7,0 en el grupo de TMP / SMX, y 6,8 en el grupo de los *Lactobacillus*. En el análisis por intención de tratar, después de 12 meses de profilaxis, estas cifras fueron de 2,9 y 3,3, respectivamente. Por lo menos una IU sintomática se produjo en el 69,3% y el 79,1% de los participantes que recibieron TMP / SMX y *Lactobacillus* respectivamente, la mediana del tiempo hasta la primera IU fue de 6 y 3 meses, respectivamente. Después de 1 mes de profilaxis con TMP / SMX, la resistencia a TMP / SMX, trimetropin y amoxicilina había pasado de aproximadamente el 20%-40% al 80%-95% en *E. coli* de las heces y la orina procedentes de mujeres asintomáticas y en *E. coli* responsable de las IU. Durante los 3 meses siguientes a la interrupción de TMP / SMX, los niveles de resistencia disminuyeron gradualmente. La resistencia no aumentó durante la profilaxis con *Lactobacillus*.

De este estudio, se deduce que en las mujeres postmenopáusicas con IU recurrentes, *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 y *Lactobacillus reuteri* RC-14 no cumplen con los criterios de no inferioridad en la prevención de las IU en comparación con TMP / SMX. Sin embargo, a diferencia del TMP / SMX, los *Lactobacillus* no aumentan la resistencia a los antibióticos.

Kontiohari T et al. (28), llevaron a cabo un estudio controlado, aleatorizado de 12 meses de duración con el objetivo de determinar si las recurrencias de la IU pueden prevenirse con el zumo de arándano rojo o con la ingesta *Lactobacillus* GG.

150 mujeres con IU causadas por *Escherichia coli* fueron asignadas al azar en tres grupos. A un grupo se administró 50 ml de zumo de arándano rojo concentrado al día durante seis meses, a otro 100 ml de una bebida de *Lactobacillus* cinco días a la semana durante un año, y sobre otro grupo no se realizó ninguna intervención.

La tasa acumulada de la primera recurrencia de IU durante el seguimiento de 12 meses difirió significativamente entre los grupos (P= 0,048). A los seis meses, ocho (16%) mujeres en el grupo de arándano, 19 (39%) en el grupo del *Lactobacillus*, y 18 (36%) en el grupo de control habían tenido al menos una recurrencia. Se trata de una reducción del 20% en el riesgo absoluto en el grupo de arándano en comparación con el grupo control. De este ensayo podemos concluir que el consumo regular de zumo de arándano, pero no la ingesta de *Lactobacillus* parece reducir la recurrencia de la IU.

Stapleton AE et al. (29), realizan un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en fase 2 empleando óvulos de *Lactobacillus crispatus* CTV-05 (Lactin-V) en las mujeres con IU. Los principales objetivos del estudio fueron evaluar la capacidad del probiótico para reducir la incidencia de recurrencias IU, evaluar si se lograba la colonización vaginal del probiótico, evaluar los efectos sobre la microbiota vaginal de las mujeres después del tratamiento para la infección urinaria y confirmar la seguridad del probiótico.

Se reclutaron mujeres premenopáusicas con cistitis sintomática no complicada. Las participantes elegidas tenían una historia de al menos 1 IU sintomática tratada en últimos 12 meses anteriores a la IU actual. Fueron tratadas de la IU aguda en la primera visita con terapia estándar. En la 2ª visita, prevista a los 7-10 días después del tratamiento de la IU, las participantes fueron asignadas al azar para recibir Lactin-V (cápsulas de gelatina sin aplicador, dosis de 10<sup>8</sup> UFC / ml de *Lactobacillus crispatus* CTV-05) o placebo una vez al día durante 5 días. Luego, las participantes se auto administraron óvulos vaginales una vez por semana durante 10 semanas. Se siguieron a la 1ª semana (visita 3) y 10 semanas (visita 4) después de haber comenzado el estudio y para las IU sintomáticas. En visitas rutinarias de seguimiento, las participantes se sometieron a una entrevista estructurada, incluyendo una revisión de los eventos adversos, y una exploración física, que incluye lo siguiente: la evaluación de la apariencia de los genitales externos; examen de la vagina y el cuello uterino, el examen bimanual; análisis del flujo vaginal, tira reactiva de orina para identificar leucocitos, nitritos y sangre.

Las muestras de frotis vaginal se sometieron a la amplificación en tiempo real mediante PCR de los genes ARN

ribosómico 16S (ARNr) de *Lactobacillus crispatus* para evaluar la colonización vaginal. Los participantes que desarrollaron IU sintomática durante el seguimiento del estudio fueron tratados y continuó en el estudio.

Se analizó el nivel de colonización de *Lactobacillus crispatus* comparándolo al final del estudio en los 2 grupos de participantes, así como los patrones de colonización en el transcurso del estudio en cada uno de los participantes. Un alto nivel de colonización de *Lactobacillus crispatus* se define cuando hay  $\geq$  de  $10^6$  copias del gen 16S de ARN de *Lactobacillus crispatus* por hisopo, mientras que niveles bajos de colonización se definió como tener, menos de  $10^6$  copias de 16S ARN de genes de *Lactobacillus crispatus* por hisopo. Un patrón de colonización de alto nivel se definió dentro de cada participante cuando se demostraba un alto nivel de colonización de *Lactobacillus crispatus* en la primera visita de seguimiento (visita 3) y mantenía este nivel a lo largo del seguimiento (visita 4). Un patrón de colonización de bajo nivel se define como todos los otros patrones que no cumplan estos criterios.

Siete (15%) de las mujeres que recibieron Lactin-V tuvieron al menos 1 IU en comparación con 13 (27%) de las mujeres que recibieron placebo (RR = 0.5, IC 95% 0,2 a 1,2). La prevalencia de IU por *E. coli* fue similar en los 2 grupos (prevalencia en el grupo de Lactin-V fue del 75%; prevalencia en el grupo placebo, 69%). Sobre la base del análisis de la PCR, la mayoría de las mujeres que recibieron Lactin-V alcanzaron un alto nivel de colonización vaginal con *Lactobacillus crispatus*. En la visita final a las 10 semanas (visita 4), la prevalencia de un alto nivel de colonización de *Lactobacillus crispatus* entre los receptores de Lactin-V fue en 39 (93%) de los 42 participantes, en comparación con el 30 (68%) de los 44 receptores de placebo (P=0,004). Las mujeres que recibieron Lactin-V y lograron un patrón de alto nivel de colonización vaginal por *Lactobacillus crispatus* durante todo el estudio tuvieron una reducción significativa en el riesgo de IU, mientras que cuando este patrón de colonización de alto nivel se produjo en las mujeres que recibieron placebo, no fue protector (RR para Lactin-V: 0.07; RR para el placebo: 1,1). No hubo diferencias significativas en los organismos causantes de eventos de IU en los 2 grupos del estudio.

En resumen, se observó que Lactin-V redujo el riesgo de IU respecto a placebo. Se alcanzó un alto nivel de colonización vaginal en la mayoría de las mujeres, y este fue bien tolerado.

Baerheim A et al. (30), realizaron un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, mediante la administración de óvulos de *Lactobacillus* para la prevención de la IU recurrente en 47 mujeres. A las pacientes se administraron óvulos vaginales que contenían *Lactobacillus rhamnosus* (mayor o igual de  $7,5 \times 10^8$  UFC por óvulo) o placebo dos veces por semana durante 26 semanas. Las participantes del estudio tenían un historial de 3 o más episodios de los síntomas de IU durante 12 meses, y no recibieron tratamiento antibiótico durante las 3 semanas antes de la iniciación del estudio. No se observaron diferencias en la tasa de infección entre los dos grupos. La tasa de incidencia entre el grupo de tratamiento y el grupo placebo fue de 1,41 (IC 95% 0,88 a 1,98). Los *Lactobacillus* no se encontraron más frecuentemente en las muestras periuretrales en el grupo de tratamiento que en el grupo control.

Reid G et al. (1995) (31), en otro estudio aleatorizado, a doble ciego, comparó el efecto de los *Lactobacillus* y el factor de crecimiento *Lactobacillus* (LGF) en la recurrencia de la infección urinaria en 55 mujeres premenopáusicas. Las participantes elegidas tenía una historia de  $\geq 4$  IU en los últimos 12 meses (cada episodio requirió terapia antimicrobiana) y 2 urocultivos documentados con  $\geq 1,0 \times 10^5$  UFC/ml, o habían recibido a largo plazo (> 3 meses) dosis bajas de terapia antimicrobiana para el tratamiento de la IU recurrente. Durante un tiempo se administró una terapia antimicrobiana que se suspendió 1 mes antes de iniciar el ensayo. Las pacientes fueron asignadas al azar a recibir una vez por semana óvulos vaginales que contienen o bien *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 y *Lactobacillus fermentum* B-54 ( $\geq 1,0 \times 10^9$  UFC por supositorio) o LGF durante 12 meses. No hubo diferencias significativas en el número de IU recurrentes en los 12

meses de seguimiento entre el grupo que recibió los *Lactobacillus* y el grupo que recibió LGF; la incidencia media de las IU en los 2 grupos fue de 1,6 y 1,3 por paciente y año, respectivamente. Sin embargo, estas tasas, fueron un 73% más bajas que los del año anterior a la profilaxis (6,0 por paciente por año en ambos grupos; P = 0,001). 17 de 20 IU en el grupo probiótico se produjo durante el primer mes de tratamiento, en comparación con 5 de 20 IU en el grupo LGF.

Reid G et al. (1992)(32), realizaron un estudio multicéntrico, aleatorizado, controlado a doble ciego, en el que evaluaron las tasas de recurrencia de IU con una pauta corta de terapia antimicrobiana seguido de óvulos vaginales de *Lactobacillus* en 41 mujeres premenopáusicas. Después de confirmarse un resultado positivo en las pruebas para la bacteriuria ( $> 1,0 \times 10^5$  UFC/ml) y la sensibilidad a norfloxacino y TMP / SMX, las participantes recibieron durante 3 días norfloxacino 400 (n = 20) o TMP / SMX 160/800mg (n = 20) una vez al día. En el último día de tratamiento oral, las pacientes fueron asignadas al grupo de administración de óvulos vaginales que contenían un liofilizado de *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 y *Lactobacillus fermentum* B-54 ( $\geq 1,6 \times 10^9$  UFC por óvulo) o un control con óvulos que contienen leche esterilizada desnatada en polvo dos veces por semana durante 2 semanas y una vez al final de los 2 meses siguientes (duración total del tratamiento, 2,5 meses). Las muestras para el cultivo de orina se obtuvieron durante las visitas de seguimiento a las 48 horas, 2 semanas, 5 semanas, 3 meses y 6 meses. No hubo diferencias significativas en la tasa de recurrencia de IU sintomáticas durante 6 meses en el grupo de los antibióticos más *Lactobacillus* en comparación con el grupo de antimicrobianos más placebo (21% y 47%, respectivamente). Después 3 días de tratamiento con norfloxacino o TMP / SMX, no hubo diferencias significativas en las tasas de erradicación bacteriana (100% y 95%, respectivamente) o recurrencia.

Kontiokari T et al. (33), estudiaron los factores de riesgo alimentarios y de otro tipo para la IU en mujeres en edad fértil mediante un estudio de casos y controles. 139 mujeres (edad media: 30,5 años) con diagnóstico de IU aguda se compararon con 185 mujeres de la misma edad sin episodios de IU durante el pasado. Los datos sobre los hábitos de las mujeres, el estilo de vida y dieta fueron recogidos mediante un cuestionario. Observaron que el consumo frecuente de zumos de arándanos y especialmente productos lácteos fermentados que contienen bacterias probióticas se asoció con un menor riesgo de recurrencia de la IU: la OR para la IU fue de 0,66 (IC 95%: 0,48 a 0,92) por cada 2 dL de zumo. La preferencia por el zumo de arándano sobre otros zumos dio una OR de 0,28 (IC 95%: 0,14, 0,56). El consumo de productos lácteos fermentados  $\geq 3$  veces / semana dio un OR de 0,21 (IC 95%: 0,06 a 0,66) en relación con el consumo <1 vez / semana. La frecuencia de relaciones sexuales se asoció con un mayor riesgo de infección del tracto urinario (OR de  $\geq 3$  veces / semana en comparación con <1 vez / semana: 2,7, IC 95%: 1,16 a 6,2). En conclusión, los hábitos alimentarios parecen ser un importante factor de riesgo para la recurrencia de IU en mujeres en edad fértil, y la orientación alimentaria puede ser un primer paso hacia la prevención.

## DISCUSIÓN

La IU es la infección bacteriana más frecuente en las mujeres jóvenes y de edad avanzada. En todo el mundo, se estima que algunos cientos de millones de mujeres padecen una IU anualmente. Esta cifra puede ser incluso una subestimación, dado que la incidencia de IU no complicada en mujeres es de 0.5 episodios/persona/año, con una tasa de recurrencia que oscila entre el 27 y 48%. También suponen un problema en embarazadas afectando alrededor del 5%, y de estas, el 20% pueden desarrollar una pielonefritis aguda.

Sólo en los EE.UU, el coste anual que suponen en los servicios sanitarios es asombroso, alcanzando los 2 billones de dólares, siendo de 6 billones a nivel mundial (39).

El ascenso de microorganismos desde la uretra es la vía más frecuente que produce las IU, especialmente por microorganismos de origen intestinal (es decir, *Escherichia coli*

y otras enterobacterias). Esto ofrece una explicación lógica de la mayor frecuencia de IU en las mujeres que en los hombres, ya que a partir de la colonización vaginal por parte de estos microorganismos, pasan fácilmente a la uretra y posteriormente a la vejiga.

El aumento progresivo de resistencias a los antibióticos usados habitualmente para el tratamiento de las IU, ha llevado a buscar otras estrategias terapéuticas, como es la restauración de la flora vaginal con *Lactobacillus*, o la ingesta de zumo de arándanos rojo los cuales inhiben la unión de las bacterias a la mucosa urotelial reduciendo de este modo la recurrencia de la IU.

Los probióticos han sido definidos como “microorganismos vivos que cuando se administran en cantidades adecuadas confieren un beneficio para la salud del huésped”. La observación original de los efectos positivos de estas bacterias la hizo Ilya Metchnikoff, científico ruso del Instituto Pasteur que consiguió el premio Nobel en 1908, el cual teorizó que el ácido láctico de las bacterias era el responsable de la longevidad de unos campesinos búlgaros que consumían grandes cantidades de yogurt (40). Desde ese momento, los probióticos se han convertido en una industria de billones de dólares, ayudado por su categorización de “suplementos dietéticos”, los cuales no están sujetos a la evaluación rigurosa de US Food and Drug Administration (FDA). Por tanto, dicho organismo (FDA) no ha aprobado actualmente ningún probiótico para uso terapéutico. A las industrias que estén interesadas en potenciar el efecto terapéutico de los probióticos se le exige probar su eficacia mediante ensayos clínicos controlados, aleatorizado incluyendo resultados sobre la colonización exitosa local y la cepa específica, e información sobre la integridad del producto y estabilidad (12). De igual forma, existe una legislación de la Comunidad Europea que regula la comercialización y el uso de probióticos, suplementos dietéticos y alimentos funcionales (41).

Tanto la Organización Mundial de la salud (WHO) como la Organización Alimentaria y Agrícola de las Naciones Unidas (FAO) concluyen que los probióticos pueden ser reconocidos como seguros. Sin embargo, referente a algunas publicaciones, estas organizaciones afirman que los probióticos pueden ser teóricamente responsables de 4 tipos de efectos: (1) infecciones sistémicas, (2) actividades metabólicas perjudiciales, (3) estimulación inmunitaria excesiva en individuos susceptibles y (4) transferencia de genes. Estos efectos adversos se observan normalmente en pacientes inmunocomprometidos (42).

El biofilm bacteriano que cubre las células epiteliales del tracto genital en una mujer sana contiene elevadas poblaciones de *Lactobacillus*, y cuando existe deficiencia de ellos (fluctuaciones hormonales fisiológicas, tratamiento antimicrobiano, espermicidas, etc.) la barrera natural contra los potenciales microorganismos patógenos se altera y aumenta el riesgo de colonización por uropatógenos.

Las especies que están presentes en la microbiota vaginal varían de una mujer premenopáusica a otra postmenopáusica. La flora microbiana de una mujer sana premenopáusica está dominada generalmente por especies de *Lactobacillus*, siendo las más comunes *L. iners*, *L. crispatus*, *L. gasseri* y *L. jensenii*, seguidos por *L. acidophilus*, *L. fermentum*, *L. plantarum*, *L. brevis*, *L. casei*, *L. vaginalis*, *L. delbrueckii*, *L. salivarius*, *L. reuteri* y *L. rhamnosus*. Factores como los cambios hormonales (principalmente estrógenos), pH vaginal y contenido en glucógeno puede afectar a la microbiota vaginal.

El papel defensivo de los *Lactobacillus* se le otorga a su simbiosis con patógenos potenciales, a la capacidad de producir sustancias antimicrobianas, tales como el peróxido de Hidrógeno el cual inhibe el crecimiento del patógeno, la producción de biosurfactantes que inhiben la adherencia bacteriana y su capacidad para cebar macrófagos, leucocitos, citoquinas y otras defensas del huésped (43).

Es conocido que *L. rhamnosus* GR-1 y *L. reuteri* RC-14 inhibe la adhesión de uropatógenos, entre ellos *Escherichia coli*. Los últimos hallazgos al respecto, muestran que *Lactobacillus* puede inducir un stress sobre la membrana externa de *Escherichia coli* afectando de este modo adversamente a la estructura de

las fimbrias y sobrerregulando dos proteínas de la membrana externa, *OmpA* y *OmpX*, que juegan un papel en la respuesta al stress. Tanto *OmpA* y *OmpX* son altamente inmunógenas, y su sobrerregulación puede también inducir una respuesta inmune antimicrobiana en el huésped (44).

Durante mucho tiempo los clínicos han recomendado, de manera poco concreta, la administración de probióticos en la vagina para el restablecimiento de la flora vaginal habitual, si bien el conocimiento de las cepas más adecuadas, la duración del tratamiento y la formulación más apropiada han sido descritas recientemente. Los tres probióticos más ampliamente utilizados en este campo son *L. rhamnosus* GR-1, *L. fermentum* RC-14 y *L. crispatus* CTV-05.

Los estudios analizados en esta revisión carecen de homogeneidad entre sí, lo que ha impedido poder agrupar los datos y por tanto poder haber realizado un meta-análisis que nos hubiera permitido obtener unas conclusiones más firmes al respecto.

El número de ensayos clínicos es escaso, tan solo 6 en toda la literatura revisada, al igual que los estudios de casos y controles (sólo 1) (33). Además, solo el estudio de Beerepoot MA et al. (27), compara la eficacia de la administración oral de *Lactobacillus* con un antibiótico. El resto lo comparan con placebo (28, 29, 30) frente a arándanos (28), factor de crecimiento *Lactobacillus* (LGF) (31) o liofilizado de leche fermentada (32).

Los resultados obtenidos no son del todo concluyentes ya que salvo el estudio de Stapleton AE et al. (29), donde la administración de óvulos con *Lactobacillus* es superior a placebo en la prevención de recurrencias de IU, el resto no muestra una superioridad al respecto. Además es el único que utiliza *Lactobacillus crispatus* CTV-05, lo que puede llevar a la conclusión de que esta cepa es más eficaz que las otras.

El tamaño muestral, en la mayoría de los casos, es pequeño. El tiempo de seguimiento también es escaso, siendo los estudios más largos tan solo a doce meses (27, 28, 31) lo cual impide valorar los efectos a largo plazo derivados de su administración prolongada sobre la microbiota vaginal, y sobre la disminución de las recurrencias.

Actualmente, la dosis mínima terapéutica de un probiótico recomendada por día es de  $10^8 - 10^9$  UFC<sup>42</sup>. Respecto a la vía de administración, la mayoría de los ensayos clínicos que muestran unos resultados concluyentes favorables sobre el uso de *Lactobacillus* en la prevención de las IU, los han aplicado en forma de óvulos vaginales (29, 30, 31, 32).

## CONCLUSIONES

La aplicación de microorganismos probióticos en urología data de la primera mitad del siglo 20, pero es en las últimas dos décadas, cuando han cobrado un especial interés en la prevención de las infecciones urogenitales.

A pesar de que el número de ensayos clínicos aleatorizados, randomizados es escaso en la literatura, así como los tamaños muestrales utilizados, la mayoría de los estudios apuntan al efecto beneficio de los probióticos, predominantemente su uso mediante óvulos vaginales, para la prevención de las IU recurrentes en mujeres. Sin embargo, son necesarios un mayor número de estudios, con muestras más amplias para llegar a una conclusión más firme en los distintos campos de su aplicación.

## REFERENCIAS

1. Miller LG, Tang AW. Treatment of uncomplicated urinary tract infections in an era of increasing antimicrobial resistance. *Mayo Clin Proc* 2004; 79; 1048-54.
2. Schneeberger C, Geerlings SE, Middleton P, Crowther CA. Interventions for preventing recurrent urinary tract infection during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 11:CD009279.
3. Nosseir SB, Lind LR, Winkler HA. Recurrent uncomplicated urinary tract infections in women: a review. *J Womens Health (Larchmt)* 2012;

21:347-54.

4. Waigankar SS, Patel V. Role of probiotics in urogenital healthcare. *J Midlife Health*. 2011; 2:5-10.

5. Reid G, Dols J, Miller W. Targeting the vaginal microbiota with probiotics as a means to counteract infections. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2009; 12:583-7.

6. Abad CL, Safdar N. The role of lactobacillus probiotics in the treatment or prevention of urogenital infections—a systematic review. *J Chemother*. 2009; 21:243-52.

7. Barrons R, Tassone D. Use of Lactobacillus probiotics for bacterial genitourinary infections in women: a review. *Clin Ther*. 2008; 30:453-68.

8. Martín R, Soberón N, Vázquez F, Suárez JE. Vaginal microbiota: composition, protective role, associated pathologies, and therapeutic perspectives. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2008; 26:160-7.

9. Borchert D, Sheridan L, Papatsoris A, Faruqu Z, Barua JM, Junaid I, et al. Prevention and treatment of urinary tract infection with probiotics: Review and research perspective. *Indian J Urol*. 2008; 24:139-44.

10. Falagas ME, Betsi GI, Tokas T, Athanasiou S. Probiotics for prevention of recurrent urinary tract infections in women: a review of the evidence from microbiological and clinical studies. *Drugs*. 2006; 66:1253-61.

11. Reid G, Bruce AW. Probiotics to prevent urinary tract infections: the rationale and evidence. *World J Urol*. 2006; 24:28-32.

12. Reid G, Burton J, Devillard E. The rationale for probiotics in female urogenital healthcare. *MedGenMed*. 2004; 6:49.

13. Reid G, Bruce AW. Urogenital infections in women: can probiotics help? *Postgrad Med J*. 2003; 79:428-32.

14. Bruce AW, Reid G. Bruce AW, Reid G. Probiotics and the urologist. *Can J Urol*. 2003; 10:1785-9.

15. Miller JL, Krieger JN. Urinary tract infections cranberry juice, underwear, and probiotics in the 21st century. *Urol Clin North Am*. 2002; 29:695-9.

16. Reid G. Probiotics for urogenital health. *Nutr Clin Care*. 2002; 5:3-8.

17. Reid G. The role of cranberry and probiotics in intestinal and urogenital tract health. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2002; 42:293-300.

18. Reid G, Burton J. Use of Lactobacillus to prevent infection by pathogenic bacteria. *Microbes Infect*. 2002; 4:319-24.

19. Reid G, Bruce AW. Could probiotics be an option for treating and preventing urogenital infections?. *Medscape Womens Health*. 2001; 6:9.

20. Hooton TM. Recurrent urinary tract infection in women. *Int J Antimicrob Agents*. 2001; 17:259-68.

21. Elmer GW. Probiotics: "living drugs". *Am J Health Syst Pharm*. 2001; 58:1101-9.

22. Reid G. Probiotic agents to protect the urogenital tract against infection. *Am J Clin Nutr*. 2001; 73:437S-443S.

23. Reid G. Probiotic Therapy and Functional Foods for Prevention of Urinary Tract Infections: State of the Art and Science. *Curr Infect Dis Rep*. 2000; 2:518-522.

24. Barbés C, Boris S. Potential role of lactobacilli as prophylactic agents against genital pathogens. *AIDS Patient Care STDS*. 1999; 13:747-51.

25. Reid G. Potential preventive strategies and therapies in urinary tract infection. *World J Urol*. 1999; 17:359-63.

26. Reid G, Bruce AW, McGroarty JA, Cheng KJ, Costerton JW. Is there a role for lactobacilli in prevention of urogenital and intestinal infections? *Clin Microbiol Rev*. 1990; 3:335-44.

27. Beerepoot MA, ter Riet G, Nys S, van der Wal WM, de Borgie CA, de Reijke TM, et al. Lactobacilli vs antibiotics to prevent urinary tract infections: a randomized, double-blind, noninferiority trial in postmenopausal women. *Arch Intern Med*. 2012; 172:704-12.

28. Kontiokari T, Sundqvist K, Nuutinen M, Pokka T, Koskela M, Uhari M. Randomised trial of cranberry-lingonberry juice and Lactobacillus GG

drink for the prevention of urinary tract infections in women. *BMJ*. 2001; 322:1571.

29. Stapleton AE, Au-Yeung M, Hooton TM, Fredricks DN, Roberts PL, Czaja CA, et al. Randomized, placebo-controlled phase 2 trial of a Lactobacillus crispatus probiotic given intravaginally for prevention of recurrent urinary tract infection. *Clin Infect Dis*. 2011; 52:1212-7.

30. Baerheim A, Larsen E, Digranes A. Vaginal application of lactobacilli in the prophylaxis of recurrent lower urinary tract infection in women. *Scand J Prim Health Care*. 1994; 12:239-43.

31. Reid G, Bruce AW, Taylor M. Instillation of Lactobacillus and stimulation of indigenous organisms to prevent recurrence of urinary tract infections. *Microecol Ther*. 1995; 23: 32-45.

32. Reid G, Bruce AW, Taylor M. Influence of three-day antimicrobial therapy and lactobacillus vaginal suppositories on recurrence of urinary tract infections. *Clin Ther*. 1992; 14:11-6.

33. Kontiokari T, Laitinen J, Järvi L, Pokka T, Sundqvist K, Uhari M. Dietary factors protecting women from urinary tract infection. *Am J Clin Nutr*. 2003; 77:600-4.

34. Juárez Tomás MS, Saralegui Duhart CI, De Gregorio PR, Vera Pingitore E, Nader-Macías ME. Urogenital pathogen inhibition and compatibility between vaginal Lactobacillus strains to be considered as probiotic candidates. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2011; 159:399-406.

35. McMillan A, Dell M, Zellar MP, Cribby S, Martz S, Hong E, et al. Disruption of urogenital biofilms by lactobacilli. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2011; 86:58-64.

36. Uehara S, Monden K, Nomoto K, Seno Y, Kariyama R, Kumon H. A pilot study evaluating the safety and effectiveness of Lactobacillus vaginal suppositories in patients with recurrent urinary tract infection. *Int J Antimicrob Agents*. 2006; 28 Suppl 1:S30-4

37. Colodner R, Edelstein H, Chazan B, Raz R. Vaginal colonization by orally administered Lactobacillus rhamnosus GG. *Isr Med Assoc J*. 2003; 5(11):767-9.

38. Reid G, Bruce AW, Fraser N, Heinemann C, Owen J, Henning B. Oral probiotics can resolve urogenital infections. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2001; 30:49-52.

39. Foxman B, Barlow R; D'Arcy H, Gillespie B, Sobel JD. Urinary tract infection: self-reported incidence and associated cost. *Ann Epidemiol* 2000; 10: 509-15.

40. Parkes GC. An overview of probiotics and prebiotics. *Nurs Stand*. 2007; 21:43-7.

41. Coppens P, Fernandes da Silva M, Pettman S. European regulations on nutraceuticals, dietary supplements and functional foods: A framework based on safety. *Toxicology* 2006; 221: 59-74.

42. Hoels CE, Altwein JE. The Probiotic Approach: An Alternative Treatment Option in Urology. *Eur Urol* 2005; 47: 288-96.

43. Reid G, Bruce AW. Selection of Lactobacillus strains for urogenital probiotic applications. *J Infect Dis* 2011; 183: 77-80.

44. Cadieux PA, Burton J, Devillard E, Reid G. Lactobacillus by-products inhibit the growth and virulence of uropathogenic Escherichia coli. *J Physiol Pharmacol*. 2009; 60 Suppl 6:13-8.