

### 3. Beneficios de los probióticos en la salud materno-infantil. Infecciones vaginales, prematuridad y mastitis

#### BENEFITS OF PROBIOTICS IN MATERNAL AND CHILD HEALTH. VAGINAL INFECTIONS, PREMATURITY AND MASTITIS

Alba Priscila Piedra del Pino

Enfermera especialista en Obstetricia y Ginecología (Matrona).

#### RESUMEN

**Introducción:** La microbiota humana tiene un papel fundamental en la salud del individuo. Centrándonos en la salud materno-infantil, una microbiota saludable participa en una buena salud vaginal, en la prevención de enfermedades en los prematuros y en la salud de la mama lactante. **Metodología:** Se realizó una revisión bibliográfica en la que se obtuvieron 2643 artículos, que tras los filtros aplicados se obtuvieron 32 artículos, de los cuales se seleccionaron para resultados 8 de ellos. **Resultados:** En la aplicación de probióticos en la salud vaginal, se descubrió un mayor aclaramiento de VPH, menos incidencia de vaginosis y un aclaramiento del estreptococo del grupo B en mujeres gestantes. Los probióticos utilizados en prematuros demostraron una menor incidencia de enterocolitis necrotizante, menor tiempo de hospitalización, mejor tolerancia de la nutrición enteral, mejor recuperación del peso de nacimiento y menor gasto sanitario. Con respecto a las mastitis, los probióticos demuestran tener un papel protector en la presencia de bacterias patógenas en la mama, menor índice de mastitis y menor dolor mamario.

**Palabras clave:** Probióticos, microbiota, salud vaginal, prematuros, mastitis.

#### ABSTRACT

**Introduction:** The human microbiota has a fundamental role in the health of the individual. Focusing on maternal and child health, a healthy microbiota participates in good vaginal health, in the prevention of diseases in premature babies and in the health of the lactating breast. **Methodology:** A bibliographic review was carried out in which 2643 articles were obtained, which after the applied filters, 32 articles were obtained, of which 8 of them were selected for results. **Results:**

In the application of probiotics in vaginal health, a greater clearance of HPV, less incidence of vaginosis and a clearance of group B streptococcus were found in pregnant women. The probiotics used in preterm infants showed a lower incidence of necrotizing enterocolitis, shorter hospitalization time, better tolerance of enteral nutrition, better recovery of birth weight and lower health costs. With regard to mastitis, probiotics show a protective role in the presence of pathogenic bacteria in the breast, a lower rate of mastitis and less breast pain.

**Keywords:** Probiotics, microbiota, vaginal health, premature, mastitis.

#### INTRODUCCIÓN

Antes de iniciar el desarrollo de este trabajo, debemos conocer unos conceptos básicos sobre el microbioma humano y los probióticos<sup>1,2</sup>:

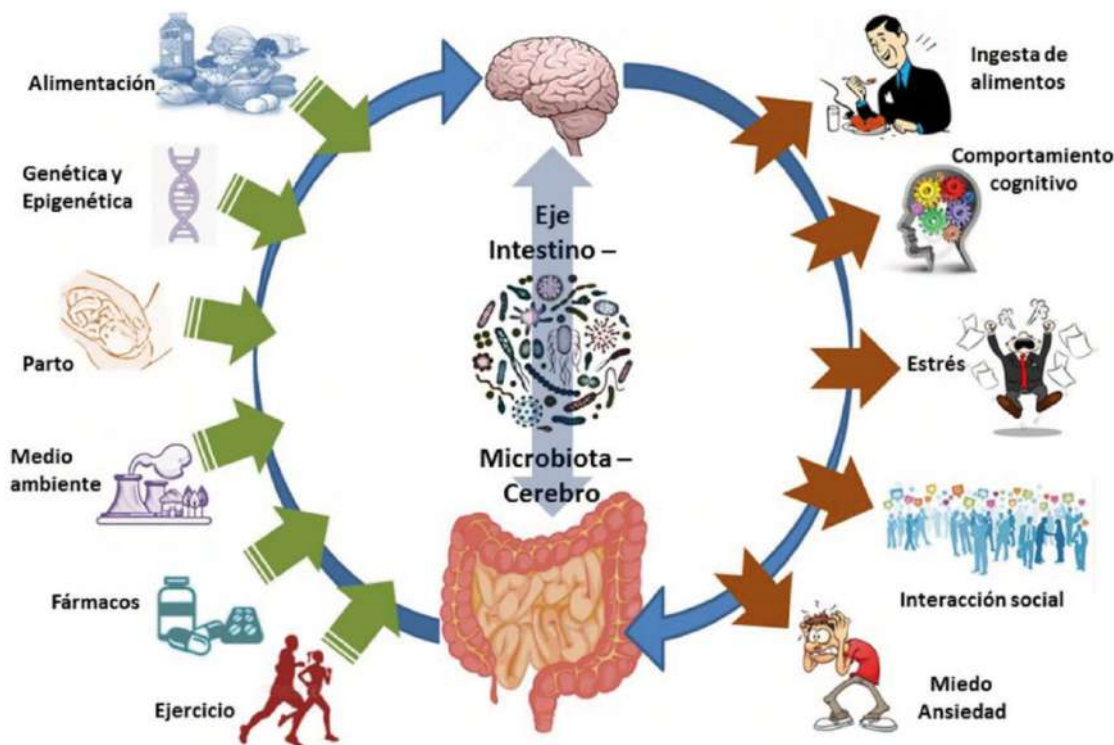
- La microbiota consiste en una comunidad de organismos dentro de un hábitat específico.
- El microbioma es la microbiota y su función en el entorno.
- La disbiosis o disbacteriosis consiste en el desequilibrio de la microbiota sana.
- La eubiosis o eubacteriosis consiste en el equilibrio de una microbiota sana
- Los probióticos son microorganismos que se pueden ingerir o administrar y que tiene algún beneficio para el huésped.
- Los prebióticos son nutrientes beneficiosos para la microbiota.

Conociendo estos conceptos, vamos a profundizar en sus efectos en la salud humana.

#### Probióticos en la salud del individuo

Se estima que el peso de la microbiota de un humano adulto sano ronda los 2.5-3 kg. Esta microbiota se va adquiriendo con la alimentación y las interacciones con el medio y con otros seres<sup>1</sup>.

Actualmente, las ciencias de la salud defienden que la alteración de esta microbiota natural hace al individuo más susceptible de sufrir una alteración de su salud, esto se denomina por una disbiosis. Estas alteraciones en la microbiota pueden causar infecciones, alergias, intolerancias, e incluso más propensión a la depresión, obesidad, etc. Estas alteraciones se pueden evitar o reducir si mantenemos una eubiosis de la microbiota natural<sup>2,3</sup>. Por ello, ha quedado obsoleta la antigua búsqueda farmacéutica del mejor antibiótico abriéndose un nuevo abanico de posibilidades para el tratamiento y la prevención de enfermedades<sup>1</sup>. En el binomio madre e hijo es muy importante el papel que realiza esta microbiota natural. Tanto para la



(Proyectos de divulgación del instituto agroalimentario de aragón – ia2.) ¿Por qué es tan importante la microbiota intestinal para nuestra salud? [Artículo]. 2020).

mujer gestante como para la no gestante, para la salud del neonato y también para la lactancia materna. En este trabajo nos centraremos en estos últimos casos.

### Probióticos en la salud vaginal

En primer lugar, vamos a hablar de la importancia de la microbiota en la salud vaginal. Apoyándonos en la revisión de Álvarez<sup>4</sup>, nos indica que, durante la adolescencia, la madurez sexual y el embarazo, el microbiota natural de la mujer está compuesta principalmente por lactobacilos (un predominio claro de las siguientes especies de lactobacilos: *Lactobacillus crispatus*, *Lactobacillus jensenii*, *Lactobacillus iners* y *Lactobacillus gasseri*).<sup>3</sup>

Los lactobacilos presentes en la vagina de la mujer tienen un efecto protector de la mucosa vaginal por medio de tres mecanismos principales:

- Si la flora vaginal está sana, se dificulta mucho la propagación de una infestación. Para que haya una infestación por otro tipo de patógeno, debe diezmarse en algún grado la flora autóctona de la vagina. (Ej.: Tras tratamiento antibiótico, alteraciones de pH vaginal...).
- Los lactobacilos vaginales producen tres sustancias antimicrobianas: ácidos orgánicos, agua oxigenada y bactericidas. El ácido mantiene el pH vaginal en 4-4.5, lo que generalmente es tóxico para la mayoría de los patógenos, el agua oxigenada también altera el meca-

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

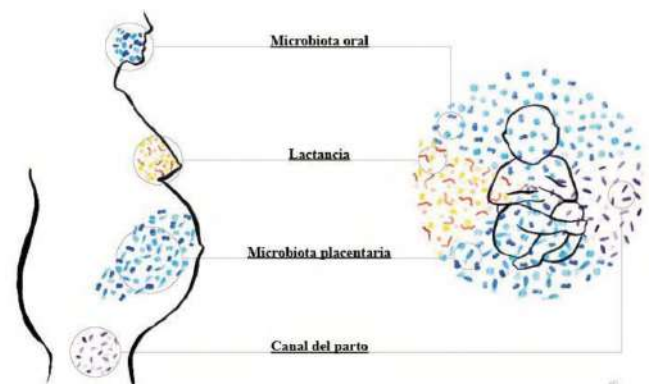
(Álvarez, A et al. La microbiota en la mujer; aplicaciones clínicas de los probióticos [Artículo]. 2015).

nismo celular de los posibles patógenos y los inactiva y, por último, los bactericidas inhiben la formación de la pared celular de las bacterias.

- También se produce una coagregación con los patógenos potenciales, como la *Cándida*, que impiden las adhesinas del patógeno.

Por ello, los probióticos son una gran opción para reforzar la microbiota natural de la vagina. El uso de probióticos puede ser una buena opción para combatir algunas infecciones, para el aclaramiento del VPH o para para recolonizar la mucosa vaginal tras un tratamiento antibiótico. También se ha visto su utilidad como preventivo frente a infecciones recurrentes de *Cándida*. De la misma manera, Castro et al.<sup>5</sup>, hace hincapié en la importancia de la eubiosis de la flora vaginal para la salud vaginal, ya que esta representa un importante microambiente, y su disbiosis hace propensa a la mujer a presentar vaginosis bacteriana y candidiasis. Otro punto a favor de los probióticos es su seguridad durante el embarazo, momento en el que la mujer es más susceptible a algunas infecciones como la *cándida* o el estreptococo betahemolítico. Además de ser beneficiosa en otras patologías obstétricas y ginecológicas, como puede verse en la siguiente tabla.

Posibles efectos beneficiosos del empleo de probióticos en patología ginecológica y obstétrica		
Tratamiento	Prevención	Patología ginecológica/obstétrica
✓	✓	Recurrencias vaginosis bacteriana
✓	✓	Vulvovaginitis candidiásica
✓		Atrofia vaginal postmenopáusica
	✓	Recurrencias de las infecciones del tracto urinario
✓		Mastitis subagudas y subclínicas
	✓	Preclampsia
✓		Síndrome del shock tóxico
	✓	Parto pretérmino

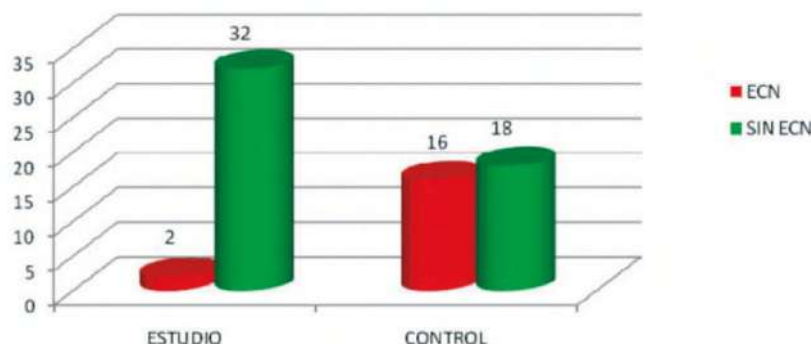


(García Berdún E, del Val Burgoa R y Villanueva Villaverde E. Parto natural o cesárea, y su relación con la microbiota [Artículo]. 2019)

### Probióticos en la salud del prematuro

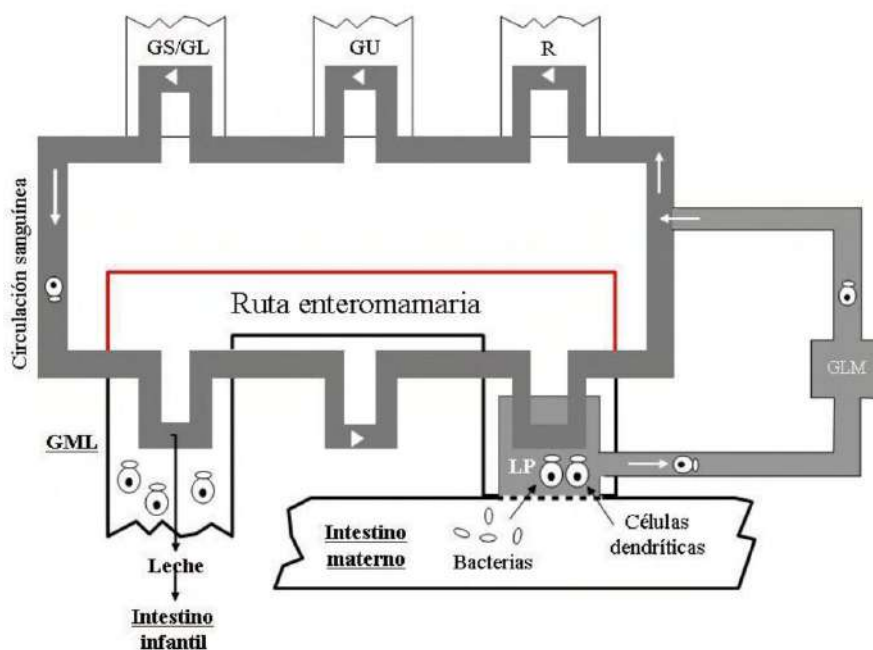
En segundo lugar, se ha visto que las bacterias naturales presentes, tanto en la vagina como en la leche materna, favorecen la aparición de una flora intestinal saludable en el recién nacido. Los bebés dentro del útero materno carecen de colonizaciones bacterianas y microbiota. La formación inicial de la microbiota va a estar originada por el paso por el canal del parto, la vagina, y por la alimentación a través de la lactancia materna. El canal del parto va a ser uno de los principales factores en el tipo de colonización. Por ejemplo, el 50% de los bebés nacidos por parto vaginal presentarán bacterias hospitalarias frente al 80% de los niños nacidos en parto por cesárea. Estos, representarían un 10% de la microbiota de los bebés nacidos mediante parto natural, frente al 30% de la microbiota de los bebés nacidos mediante cesárea.<sup>6</sup>

Según Bruster<sup>7</sup>, esta colonización adquiere vital importancia en los casos de prematuros, recién nacidos con bajo peso, con inmadurez inmunológica y una alimentación artificial por la incapacidad de succión. Se ha visto que en estos casos hay más riesgo de que se produzca en el neonato enterocolitis necrotizante, perforación intestinal y peritonitis. Conforme a esto, Cuello y González<sup>8</sup>, afirman que la administración enteral de probióticos reduce el riesgo de enterocolitis necrotizante y otras causas de mortalidad en los recién nacidos prematuros o de bajo peso. En la siguiente imagen vemos los resultados que pueden obtener los probióticos en la prevención de la enterocolitis necrotizante.



Arandía Valdez R, Camacho Arnez M, Fernandez Rios E Uso de probióticos enterales para reducir la incidencia y gravedad de enterocolitis necrotizante en recién nacidos pretérmino de muy bajo peso al nacimiento en unidad de cuidados intensivos neonatales del materno infantil "Germán Urquidí" [ECA]. 2010).





**Figura 2.** Acceso de las bacterias comensales intestinales a la leche materna a través de la ruta enteromamaria. Abreviaturas: GU, mucosa del tracto genitourinario; GML, mucosa de la glándula mamaria lactante; GLM, ganglio linfático mesentérico; LP, lámina propia; R, mucosa del tracto respiratorio; GSL, mucosa de las glándulas salivales y lacrimales.

(Universidad Computense de Madrid. *Microbiota de la leche humana en condiciones fisiológicas* [Artículo]. 2018).

### Probióticos en la salud de la mama lactante

En tercer lugar, otro punto en el que el uso de probióticos está repuntando en el campo materno-infantil es para la prevención y tratamiento de las mastitis. Según Espinola<sup>9</sup>, la mastitis es una de las principales causas de abandono de la lactancia materna. En la leche materna se encuentran gran variedad de bacterias prebióticas y probióticas naturales de la mama que son de vital importancia para el desarrollo de la flora intestinal del neonato. Esto es de vital importancia ya que, no solo se beneficia a la madre, sino también al recién nacido. Todo esto es gracias a la poco conocida circulación enteromamaria, que conecta el sistema digestivo materno.

Esto hace que los probióticos administrados oralmente a la madre, beneficien al pecho en su eubiosis y al lactante. Podemos ver la ruta enteromamaria en imagen superior.

Las principales bacterias encontradas de forma natural en leche materna son: *Staphylococcus coagulans* negativo (SCN) (79%-90%), *Streptococcus viridans* (50%), *Staphylococcus aureus* (SA) (30%) y estreptococo del grupo B (10%). También se han aislado enterobacterias (8%), *Enterococcus faecalis* (6%), *Pseudomonas* spp. (5%), *Streptococcus pneumoniae*, corinebacterias, *Escherichia coli* y *Cándida* spp. (1%). En la siguiente tabla podemos ver las bacterias presentes en la leche materna.

Especies bacterianas aisladas o detectadas mediante técnicas moleculares en leche de mujeres sanas					
<i>Lactobacillus</i>	Otras bacterias lácticas	<i>Staphylococcus</i>	<i>Streptococcus</i>	Otras bacterias grampositivas	Bacterias gramnegativas
<i>L. fermentum</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>S. aureus</i>	<i>S. bovis</i>	<i>Actinomyces odontolyticus</i>	<i>Acinetobacter johnsonii</i>
<i>L. gasseri</i>	<i>Enterococcus faecium</i>	<i>S. epidermidis</i>	<i>S. mitis</i>	<i>Arthrobacter cummingsii</i>	<i>Bacteroides</i> sp.
<i>L. gastricus</i>	<i>Lactococcus lactis</i>	<i>S. hominis</i>	<i>S. oralis</i>	<i>Bacillus vietnamiensis</i>	<i>Burkholderia multivorans</i>
<i>L. plantarum</i>	<i>Leuconostoc citreum</i>	<i>S. xylosum</i>	<i>S. parasanguis</i>	<i>Bacillus pumilus</i>	<i>Citrobacter freundii</i>
<i>L. reuteri</i>	<i>Leuconostoc fallax</i>	<i>S. haemolyticus</i>	<i>S. salivarius</i>	<i>Corynebacterium aurimucosum</i>	<i>Escherichia coli</i>
<i>L. rhamnosus</i>	<i>Leuconostoc</i>	<i>S. lugdunensis</i>	<i>S. infantis</i>	<i>Corynebacterium coyleae</i>	<i>Klebsiella milletis</i>
<i>L. salivarius</i>	<i>mesenteroides</i>		<i>S. peroris</i>	<i>Corynebacterium pseudogenitalium</i>	<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>L. vaginalis</i>	<i>Pediococcus pentosaceus</i>			<i>Gemella haemolysans</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
	<i>Weissella cibaria</i>			<i>Kocuria kristinae</i>	<i>Kluyvera cryocrescens</i>
	<i>Weissella confusa</i>			<i>Kocuria rhizophila</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
				<i>Micrococcus luteus</i>	<i>Pseudomonas pseudoalcaligenes</i>
				<i>Paenibacillus amylolyticus</i>	<i>Pseudomonas synxanthia</i>
				<i>Propionibacterium acnes</i>	<i>Serratia proteamaculans</i>
				<i>Propionibacterium granulosum</i>	
				<i>Rothia mucilaginosa</i>	

(Rodríguez, JM; Jiménez, E; Merino, V; Maldonado, A; Marín, ML; Fernández, L y Martín, R. . *Microbiota de la leche humana en condiciones fisiológicas* [Artículo]. 2008).

- Puesta al pecho no inmediata tras el nacimiento
- Problema en el primer agarre al pezón
- Subida de la leche después de 24 horas posparto
- Cantidad de leche
- Lactancia mixta
- Duración de la toma
- Edad del niño
- Chupete
- Pezoneras
- Biberón
- Pomadas en los pezones
- Bombas de extracción
- Grietas en los pezones
- Antibióticos orales durante la lactancia
- Antifúngicos tópicos durante la lactancia

(Maldonado-Lobón JA, Díaz-López MA, Carputo R, Duarte P, Díaz-Ropero MP, Valero AD et al. *Lactobacillus fermentum* CECT 5716 reduce la carga de estafilococos en la leche materna de madres lactantes que sufren dolor en los senos: un ensayo controlado aleatorizado. [ECA]. 2015).

Según Carrera<sup>10</sup>, las mastitis se producen por una disbacteriosis de la mama. La disbacteriosis o disbiosis se define por un desequilibrio en la microbiota natural. Además de otras causas predisponentes que podemos ver en la imagen superior.

Principalmente con un aumento de algunas bacterias, principalmente estafilococos, y decrecimiento de otras, como

los lactobacilos. Por otro lado, Castro<sup>5</sup>, nos dice que el tratamiento con probióticos es de primera elección en las mastitis subclínicas o subagudas conjuntamente con antiinflamatorios no esteroideos y se utilizarían como terapia complementaria a antibióticos en los casos más graves. Las cepas probióticas que han demostrado mayor efectividad en el tratamiento y prevención de las mastitis son *Lactobacillus fermentum*, *Lactobacillus reuteri* y *Lactobacillus*

Tipos de mastitis, agentes etiológicos, sintomatología característica y tratamiento empírico propuesto			
Tipo	Principales agentes etiológicos	Sintomatología <sup>1</sup>	Tratamiento <sup>2</sup>
Agudas <sup>3</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Staphylococcus aureus</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Enrojecimiento, aumento de tamaño del pecho</li> <li>• Zonas de induración</li> <li>• Disminución de la secreción de leche</li> <li>• Síntomas similares a la gripe (fiebre, dolores musculares, dolores articulares, escalofríos...)</li> <li>• Abscesos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antibiótico:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>– Amoxicilina/ácido clavulánico (1.000/62,5 mg, cada 8-12 h durante 7-10 días)</li> <li>– Cloxacilina</li> <li>– Cefalosporinas</li> </ul> </li> <li>• Antiinflamatorios:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>– Alternar paracetamol e ibuprofeno, 600 mg 2-4 veces/día</li> </ul> </li> </ul>
Subagudas <sup>4</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Staphylococcus epidermidis</i></li> <li>• <i>Streptococcus mitis</i></li> <li>• <i>Streptococcus salivarius</i></li> <li>• <i>Rothia</i> spp.</li> <li>• <i>Corynebacterium</i> spp.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dolor en el pecho (pinchazos, calambres, sensación de quemazón)</li> <li>• Zonas de induración en el interior del pecho</li> <li>• Disminución en la secreción de leche</li> <li>• La leche sale por 1-2 orificios y escurre/gotea</li> <li>• Niños: tomas largas y/o frecuentes</li> <li>• Alternan momentos en los que están relajados con fases en las que hacen un amamantamiento agresivo (tiran del pezón, movimientos característicos de cabeza)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Probióticos (1 × 10<sup>9</sup> ufc, 3 veces al día):                             <ul style="list-style-type: none"> <li>– <i>Lactobacillus salivarius</i></li> <li>– <i>Lactobacillus fermentum</i></li> <li>– <i>Lactobacillus reuteri</i></li> <li>– Otras especies de <i>Lactobacillus</i> (de venta en farmacias)</li> </ul> </li> <li>• Antibióticos (en caso de ser ineficaz el tratamiento con probióticos):                             <ul style="list-style-type: none"> <li>– Ciprofloxacino (750 mg, cada 12 h durante 7-10 días)</li> <li>– Cotrimoxazol</li> </ul> </li> <li>• Antiinflamatorios: ibuprofeno 600 mg, 2-4 veces/día</li> </ul>
Subclínicas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Staphylococcus epidermidis</i></li> <li>• <i>Streptococcus mitis</i></li> <li>• <i>Streptococcus salivarius</i></li> <li>• <i>Rothia</i> spp.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ausencia de dolor</li> <li>• Resto similar al de las subagudas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Probióticos (1 × 10<sup>9</sup> ufc, 3 veces al día):                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Lactobacillus salivarius</i></li> <li>• <i>Lactobacillus fermentum</i></li> <li>• <i>Lactobacillus reuteri</i></li> <li>• Otras especies de <i>Lactobacillus</i> (de venta en farmacias)</li> </ul> </li> </ul>

<sup>1</sup>Todos los tipos de mastitis pueden cursar con presencia o ausencia de grietas. <sup>2</sup>Siempre es conveniente realizar un cultivo y un antibiograma, por si las cepas causantes de la mastitis fuesen resistentes a los antibióticos propuestos. <sup>3</sup>El tratamiento de las mastitis agudas con antibióticos puede conducir a una mastitis subaguda. <sup>4</sup>Las mastitis subagudas pueden evolucionar a mastitis crónicas o recurrentes.

(Delgado Domínguez, JJ. Mastitis durante la lactancia: Puesta al día. [Artículo]. 2014).

salivarius, con un 65- 90% de efectividad. La imagen a continuación muestra la clasificación de las mastitis, sus síntomas y tratamiento, incluidos los probióticos.

## JUSTIFICACIÓN

Una vez expuesto todo lo anterior, debemos saber que los probióticos se convertirán en el medicamento del futuro, siendo una buena medida de prevención primaria de muchas enfermedades materno-infantiles, además de un coadyuvante de algunos tratamientos de determinadas infecciones. Los probióticos son el futuro de la prevención de determinadas infecciones y dolencias y el personal sanitario debe estar actualizado con respecto a la evidencia disponible que nos muestre la eficacia de estos probióticos. Personalmente, como matrona, me interesa enfocar este trabajo a la salud materno infantil. Este quizás es un momento muy delicado en el que la eubiosis de la flora materna o infantil puede estar alterada por diversos factores, las embarazadas y prematuros son más propensos a infecciones y enfermedades, además, el uso de determinados medicamentos está contraindicado. Tener una buena información sobre ese tipo de medicamento es esencial para el tratamiento durante esta etapa de la vida.

## OBJETIVOS

### Objetivo general

Revisar la literatura científica disponible sobre el uso de probióticos en la salud materno-infantil.

### Objetivos específicos

- Conocer la eficacia de los probióticos en la salud vaginal de la mujer

- Conocer los efectos de los probióticos en los recién nacidos prematuros
- Conocer los efectos de los probióticos en las mastitis durante la lactancia

## METODOLOGÍA

Se ha realizado una búsqueda de artículos primarios en fuentes bibliográficas tales como Pubmed, Medes y Cuiden. Los criterios de inclusión serán: Artículos de menos de 5 años, en Castellano o inglés, que estén disponibles de forma gratuita a texto completo. La búsqueda de la mastitis y probióticos se tuvo que ampliar a artículos de menos de 10 años por falta de estudios. Se distinguen 3 etapas de búsqueda:

- *Primera etapa (marzo 2019):* se realiza una búsqueda bibliográfica en Pubmed, con los criterios de inclusión anteriormente descritos y se obtiene como resultado 4 artículos primarios que se usaron para el Plan de TFE y posteriormente se incluyeron en introducción. También se realizó una búsqueda en Google académico, utilizando referencias de menos de 10 años, y se obtuvo como resultado 6 revisiones para la introducción.

- *Segunda etapa de búsqueda (junio 2019):* se realiza una búsqueda bibliográfica en Pubmed y Medes (ver flujo-grama. Tabla 1), con los criterios de inclusión anteriormente descritos y se obtienen 8 artículos para resultados.

Se analiza la calidad de estos estudios a través de la escala Jadad (Ver Tabla 2.):

- *Tercera etapa (junio 2019):* Se realiza una búsqueda bibliográfica en fuentes tales como Pubmed y Google académico de artículos primarios, revisiones bibliográficas

**Tabla 1.** Flujo-grama de las búsquedas para los objetivos específicos.

Fecha	Fuente y palabras clave	Nº referencias	Nº referencias que cumplen los criterios de inclusión	Nº referencias seleccionadas
09/06/2019	Pubmed (probiotics AND vagina)	341	7	2
13/06/2019	Pubmed (probiotics AND prematute)	499	9	3
13/06/2019	Pubmed (lactobacillus AND breast)	451	5	0
13/06/2019	Pubmed (lactobacillus fermentum)	1302	6	1
13/06/2019	Medes (probióticos AND mastitis)	3	1	0
23/06/2019	Pubmed (lactobacillus AND mastitis)	47	4	2



**Tabla 2.** Evaluación de la escala Jadad. (Se considera riguroso un estudio de 5 puntos y de buena calidad científica a partir de 3 puntos. Todos menos dos de los estudios tiene un nivel de evidencia bueno- excelente.)

	Palma et al. (2018)	Ming et al. (2016)	Huang et al. (2016)	Güney -Varal et al. (2017)	Indrio et al. (2017)	Fernández et al. (2016)	Maldonado et al. (2015)	Arroyo et al. (2010)
¿Se describe el estudio como aleatorizado?	1	1	1	1	1	1	1	1
¿Se describe el estudio como doble ciego?	0	1	0	0	1	1	1	0
¿Se describen las pérdidas y retiradas del estudio?	1	1	1	1	1	1	1	1
¿Es adecuado el método de aleatorización?	0	1	0	1	1	1	1	1
¿Es adecuado el método de doble ciego?	0	1	0	0	1	1	1	0
Puntuación total	2	5	2	3	5	5	5	3

y documentos de interés científico que cumplieren los criterios de inclusión anteriormente descritos. Finalmente, se obtuvo un total de 6 referencias bibliográficas para realizar la discusión.

- *Cuarta etapa (Febrero 2021)*: Se ordenan la documentación encontrada y se comienza la redacción del trabajo.

## DESARROLLO

### Resultados generales

De las 8 referencias bibliográficas obtenidas tras la búsqueda, 2 de ellas se han utilizado para el objetivo "Conocer la eficacia de los probióticos en la salud vaginal de la mujer", otras 3 se han utilizado para el objetivo "Conocer los efectos de los probióticos en los recién nacidos prematuros" y, por último, 3 se han utilizado para el objetivo "Conocer los efectos de los probióticos en las mastitis durante la lactancia". Podemos ver el resumen de los resultados en las siguientes tablas.

**Tabla 3.** Resultados objetivo "Conocer la eficacia de los probióticos en la salud vaginal de la mujer".

Autor/es	Título	Metodología	Muestra	Resultados
Palma et al. (2018)	Aplicación a largo plazo del <i>Lactobacillus rhamnosus</i> BMX 54 para restaurar un ecosistema vaginal equilibrado: una solución prometedora contra la infección por VPH.	Estudio Controlado Aleatorizado	117 mujeres con vaginosis o vaginitis concomitantes del VIH. Grupo 1, probióticos tratamientos cortos de 3 meses (n=60), Grupo 2, tratamiento <i>Lactobacillus rhamnosus</i> BMX 54 de larga duración (n=57).	Entre los resultados de este estudio, destacan la mayor probabilidad de resolución de anomalías citológicas relacionadas con el VPH en el grupo 2 que en el grupo 1 (79.4% vs 37,5%, p = 0,041). Por otro lado, se mostró un mayor aclaramiento del VPH en mujeres tratadas con probióticos a largo plazo 31,2%, comparado con 11,6% del grupo de probióticos a corto plazo, evaluado con una prueba VPH negativa.
Ming et al. (2016).	Oral <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GR-1 and <i>Lactobacillus reuteri</i> RC-14 to reduce Group B <i>Streptococcus</i> colonization in pregnant women: A randomized controlled trial.	Estudio Controlado Aleatorizado de doble ciego	Se analizaron un total de 1210 mujeres de las cuales 210 tuvieron resultados positivos de SGB, esto representa que el 18.1% de las mujeres era SGB +. 99 completaron el estudio (49 en el grupo de probióticos y 50 en el grupo de placebo)	Los resultados de este estudio muestran que 21 de las 49 (42,9%) mujeres del grupo tratado con probióticos negativizaron el SGB y solo 9 de las 50 mujeres del grupo placebo lo hicieron, lo que corresponde al 18,0% (Chi cuadrada p = 0.007). Este estudio demuestra que los probióticos que contienen <i>L. rhamnosus</i> GR-1 y <i>L. reuteri</i> RC-14 hacen que se negativice el SGB y reduce con ello la necesidad de tratamiento antibiótico, lo que parece disminuir la necesidad de ingreso en la unidad de cuidados neonatales.

**Tabla 4.** Resultados objetivo “Conocer los efectos de los probióticos en los recién nacidos prematuros”.

Autores y año	Título	Metodología	Muestra	Resultados
Huang et al. (2016).	Risk factors for neonatal nosocomial enteric infection and the effect of intervention with BIFICO.	Estudio controlado aleatorizado.	47 neonatos en el grupo control, 47 en el grupo intervención con probiótico y 47 con BIFICO.	Los resultados de este estudio nos muestran que se dieron menos casos de infecciones intestinales en el grupo tratado con probióticos ( $p=0,008$ ), no hubo diferencias significativas entre probiótico y BIFICO ( $p=0,082$ ). También hay diferencias significativas en la duración de la hospitalización, la duración de la fiebre y la saturación de O <sub>2</sub> ( $p<0,05$ ).
Güney-Varal et al. (2017).	The effect of early administration of combined multi-strain and multi-species probiotics on gastrointestinal morbidities and mortality in preterm infants: A randomized controlled trial in a tertiary care unit.	Estudio controlado aleatorizado prospectivo	40 prematuros que formaban el grupo control (36.4%) y 70 prematuros para el grupo intervención (63.6%).	Los resultados de este estudio nos muestran que todos los casos de enterocolitis necrotizante se dieron en el grupo control ( $n=4$ , que representa el 3,6%). La mortalidad también fue mayor en el grupo control en comparación con el grupo intervención (22,5% y 1,4% respectivamente). Lo que nos muestra, una vez ajustados los datos a la edad gestacional y al peso de nacimiento, que altas dosis de probióticos de larga duración disminuyen la morbi-mortalidad de los neonatos prematuros (OR: 71.5; 95% CI:3.941294.73; $p=0.004$ ).
Indrio et al. (2017).	Suplementación de probióticos en prematuros: intolerancia alimentaria y costo hospitalario.	Estudio controlado aleatorizado	Sobre la muestra final de 72 prematuros, se aleatorizó en las primeras 48 horas de vida el tratamiento con probióticos diarios ( $10^8$ unidades formadoras de colonias (UFC) de <i>L. reuteri</i> ) o placebo durante un mes.	Los resultados de este estudio nos muestran una reducción de la estancia hospitalaria ( $p < 0,01$ ), un menor tiempo para adaptarse a la nutrición solo enteral ( $p < 0,01$ ) y una menor necesidad de antibioterapia ( $p < 0,01$ ); todo ello con la consiguiente reducción de los costes sanitarios. También, se necesitó menos tiempo para recuperar el peso de nacimiento en el grupo tratado con probióticos ( $p < 0,05$ ). Por otro lado, se vio que el grupo de recién nacidos que recibió probióticos mostraban más cantidad de citoquina antiinflamatoria interleucina, y los recién nacidos que recibieron placebo mostraron más citoquinas proinflamatorias y factor de necrosis tumoral. También se observó una mejor función intestinal y una mejor tolerancia a la alimentación enteral.

A continuación, desarrollaremos cada uno de ellos.

### **Resultados objetivo “Conocer la eficacia de los probióticos en la salud vaginal de la mujer”**

En el estudio controlado aleatorizado realizado en Italia de Palma et al<sup>11</sup>, muestra la importancia de una buena eubiosis de la vagina para evitar las vaginosis bacterianas, fúngicas y la infección por VPH. Los criterios de exclusión fueron: Embarazo, lactancia, cáncer, inmunodeficiencia, comorbilidades severas, tratamiento prolongado con corticosteroides. Formaron la muestra 117 mujeres afectadas por vaginosis o vaginitis con infecciones por HPV concomitantes. Se crearon dos grupos, uno con tratamiento estándar (metronidazol 500 mg dos veces al día durante 7 días o fluconazol 150 mg por vía oral una vez al día durante 2 días consecutivos) más *Lactobacillus vaginal* a corto plazo (3 meses) (grupo 1, grupo de protocolo de tratamiento de probióticos cortos,  $n = 60$ ) versus el mismo tratamiento estándar más la administración vaginal de *Lactobacillus rhamnosus* BMX 54 de lar-

ga duración (grupo 2, grupo de tratamiento,  $n = 57$ ). Entre los resultados de este estudio, destacan la mayor probabilidad de resolución de anomalías citológicas relacionadas con el VPH en el grupo 2 que en el grupo 1 (79,4% vs 37,5%,  $p = 0,041$ ). Por otro lado, se mostró un mayor aclaramiento del VPH en mujeres tratadas con probióticos a largo plazo 31,2%, comparado con 11,6% del grupo de probióticos a corto plazo, evaluado con una prueba VPH negativa.

Según el estudio controlado aleatorizado y doble ciego de Ming et al<sup>12</sup> con una muestra de 110 mujeres embarazadas de entre 35 y 37 semanas de gestación a las que se le detectó SGB+ en el exudado vagino-rectal. Se excluyeron a las mujeres con gestación múltiple, problemas inmunitarios, diabetes o cualquier otra enfermedad que afectase a los resultados. Se excluyó también a las mujeres que hubiesen sido tratadas con antibióticos o antifúngicos; sistémicos o vaginales o cualquier otro tratamiento o crema vaginal. Se les indicó aleatoriamente la toma de



Tabla 5. Resultados del objetivo “Conocer los efectos de los probióticos en las mastitis durante la lactancia”.

Autores y año	Titulo	Metodología	Muestra	Resultados
Fernández et al. (2016).	Prevención de la mastitis infecciosa por la administración oral de <i>Lactobacillus salivarius</i> PS2 durante el embarazo tardío.	Estudio controlado aleatorizado	Se estudió una muestra de 108 mujeres, 55 embarazadas componían el grupo probiótico y 53 el grupo placebo.	Los resultados de este estudio nos muestran que la media de día de inicio la mastitis fue el día 29 de lactancia (rango de 2-86 días). Se observó, de manera estadísticamente significativa ( $p=0.001$ ), un menor porcentaje de mastitis en las mujeres del grupo tratado con probióticos (25%, $n=14$ ) que en el grupo control (57%, $n=30$ ). Hubo mayores recuentos bacterianos en el grupo placebo que en el grupo probiótico en cuanto a las mastitis subclínicas encontradas: el recuento en el grupo probiótico con mastitis subclínica ( $n=11$ ) fue de $3.83 \times 10^9$ UFC en comparación con el grupo placebo ( $n=23$ ) que fue de $4.61 \times 10^9$ UFC ( $P<.001$ ). En el caso de las mastitis agudas, también se encontraron recuentos bacterianos más altos en el grupo placebo ( $n = 7$ ; $5.02$ [IC del 95%, $4.51-5.53$ ] $\log_{10}$ UFC / ml) que en el probiótico ( $n = 3$ ; $3.79$ [95% CI, $3.29-4.29$ ] $\log_{10}$ CFU / mL) ( $p = .006$ ). Las puntuaciones de dolor mamario fueron menores en el grupo probiótico que en el grupo placebo ( $p=0.0012$ ). La presencia de <i>Lactobacillus salivarius</i> se detectó en el 59% de las mujeres del grupo probiótico en el 12.5% de las mujeres del grupo control. Solo 15 de las 17 muestras positivas a <i>L. Salivarius</i> del grupo probiótico correspondían a el subtipo administrado en el probiótico ( <i>L. salivarius</i> PS2). Ninguna de las mujeres cuyas muestras de leche contenían <i>lactobacillus salivarius</i> PS2 tuvieron mastitis.
Maldonado et al. (2015).	<i>Lactobacillus fermentum</i> CECT 5716 reduce la carga de estafilococos en la leche materna de madres lactantes que sufren dolor en los senos: un ensayo controlado aleatorizado.	Estudio controlado aleatorizado doble ciego.	En este estudio, se aleatorizo en 4 grupos: uno recibió una cepa probiótica compuesta por $3 \times 10^9$ (9) UFC / día, $6 \times 10^9$ (9) UFC / día o $9 \times 10^9$ (9) UFC / día y el último grupo fue tratado con placebo de maltodextrina. Duración de 3 semanas.	Los resultados de este estudio nos muestran una disminución de las colonias de estafilococos en el grupo de madres tratadas con probióticos en comparación con el grupo tratado con placebo, con una diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0,045$ ), el grupo tratado con placebo siempre mantuvo niveles similares de estafilococos. Se obtuvo una diferencia estadísticamente significativa en el descenso de la puntuación del dolor mamario. Las mujeres lactantes que fueron tratadas con los tres grupos de probióticos en comparación con el grupo placebo ( $p = 0,035$ , $p = 0,000$ y $p = 0,028$ , respectivamente). No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los efectos de las tres dosis de probióticos, los tres tuvieron efectos dosis- respuesta similares.
Arroyo et al. (2010).	Tratamiento de la mastitis infecciosa durante la lactancia: antibióticos versus administración oral de <i>Lactobacilos</i> aislados de la leche materna.	Estudio controlado aleatorizado	Grupo A ( $n=124$ ) fue tratado con $10^9$ UFC de <i>Lactobacillus fermentum</i> durante 3 semanas. Grupo B ( $n=127$ ) fue tratado con $10^9$ UFC de <i>Lactobacillus salivarius</i> durante 3 semanas. Grupo C, TTO ATB.	Los resultados de este estudio nos muestran que el día de inicio de tratamiento no hubo diferencias entre los tres grupos en cuanto a los recuentos bacterianos obtenidos en leche materna. No se pudo detectar la presencia de <i>lactobacillus</i> al final del estudio en las mujeres tratadas con antibióticos, pero si se detectaron en la mitad de las mujeres tratadas con probióticos (53.8% de las mujeres de los grupos A y B). A las tres semanas de tratamiento los recuentos bacterianos detectados en leche materna fueron inferiores en los dos grupos probióticos que en el grupo de antibióticos (2.61, 2.33 y 3.28 $\log_{10}$ CFU / mL, respectivamente) ( $p<0.001$ ). Hubo una diferencia estadísticamente significativa ( $p <0,001$ ) en la disminución de los recuentos bacterianos totales y bacterianos de <i>S. epidermidis</i> entre los 2 grupos probióticos. En cuanto a la puntuación del dolor mamario al final del estudio, disminuyeron de manera significativa en las mujeres tratadas con probióticos (8,68 y 8,61) que en grupo con antibioterapia (5,81), ( $p<0.001$ ), no hubo diferencias entre los dos grupos de probióticos.

dos cápsulas de placebo o dos cápsulas de probióticos (que contienen *L. rhamnosus* GR-1 y *L. reuteri* RC-14) antes de acostarse hasta el parto. Se les volvió a realizar un exudado vagino-rectal en el momento del parto. Se analizaron un total de 1210 mujeres de las cuales 210 tuvieron resultados positivos de SGB, esto representa que el 18.1% de las mujeres era SGB +. De esta muestra, 99 completaron el es-

tudio (49 en el grupo de probióticos y 50 en el grupo de placebo). Los resultados de este estudio muestran que 21 de las 49 (42,9%) mujeres del grupo tratado con probióticos negativizaron el SGB y solo 9 de las 50 mujeres del grupo placebo lo hicieron, lo que corresponde al 18,0% (Chi cuadrada  $p = 0.007$ ). Este estudio demuestra que los probióticos que contienen *L. rhamnosus* GR-1 y *L. reuteri*

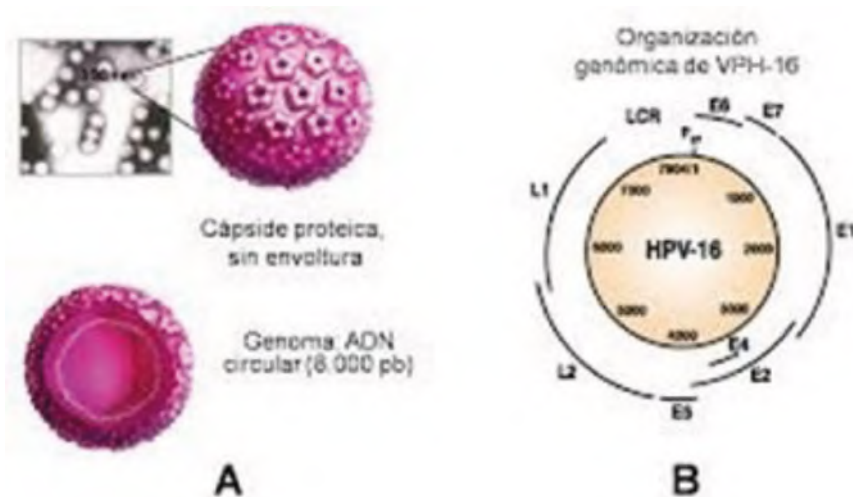
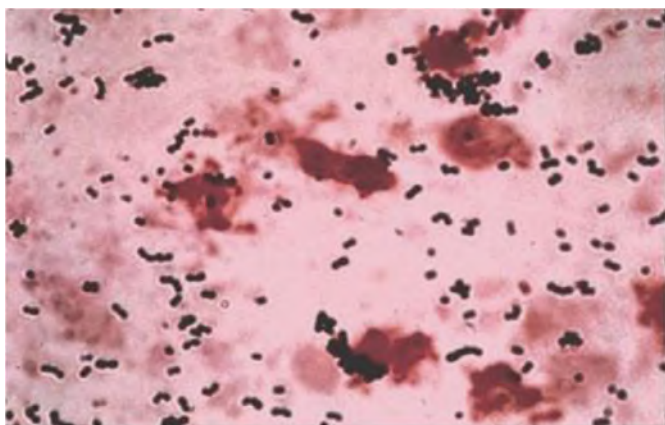


Imagen de la estructura u organización genómica del VPH-16. Picconi, MA. Detección del virus del papiloma humano en la prevención del cáncer cérvico-uterino. [Artículo]. 2013)

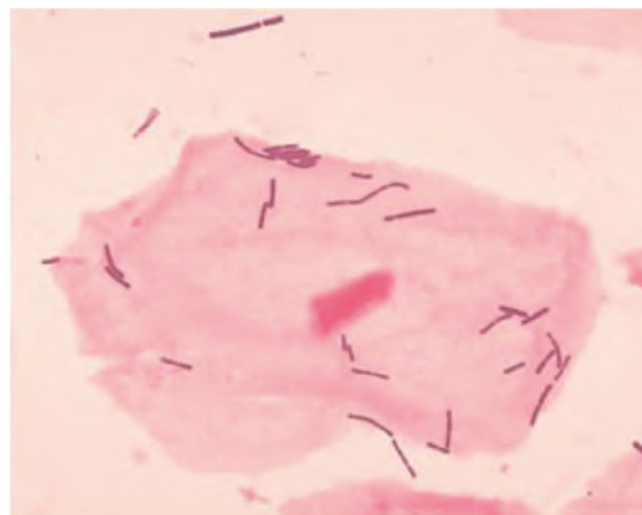


Tinción de Gram: *Streptococo beta hemolítico*. (Wikipedia. Infección por *Streptococo del grupo B* [Artículo]. 2020)

RC-14 hacen que se negativice el SGB y reduce con ello la necesidad de tratamiento antibiótico, lo que parece también disminuir el riesgo de ciertas complicaciones como la necesidad de ingreso en la unidad de cuidados neonatales.

### Resultados objetivo "Conocer los efectos de los probióticos en los recién nacidos prematuros"

En el estudio controlado aleatorizado de Huang et al<sup>13</sup>, se estudió el efecto de los probióticos y la infección neonatal nosocomial. Realizaron un estudio sobre una muestra inicial de 215 neonatos, que, tras excluir por infección intestinal antes del ingreso, ingreso de menos de 72h, malformaciones digestivas congénitas y recogida de datos incompletos, se quedó un total de 47 neonatos en el grupo control, 47 en el grupo intervención con probiótico y 47 con BIFICO (que contiene *Streptococcus faecalis*, *Lactobacillus acidophilus* y *Bifidobacterium*). Se les administró medio sobre disuelto en agua o leche calentada, dos veces al día a través de sonda nasogástrica. Los resultados de este estudio nos muestran que se dieron menos casos de infecciones intestinales en el grupo tratado con probióticos ( $p=0,008$ ), no hubo diferencias significativas entre probiótico y BIFICO ( $p=0,082$ ). También hay diferencias significativas en la duración de la hospitalización, la duración de la fiebre y la saturación de  $O_2$  ( $p<0,05$ )



*Lactobacillus al microscopio*. (Wikipedia. *Lactobacillus* [Artículo]. 2020).

Otro estudio que nos habla de probióticos y la morbi-mortalidad de los prematuros es el realizado por Güney-Varal et al<sup>14</sup>, es un estudio controlado aleatorizado y prospectivo. La muestra de este estudio estaba formada por prematuros (<32 SG y <1500 gr). Los criterios de exclusión fueron: alteraciones cromosómicas, cirugía gástrica o intestinal previa, bebés diagnosticados de alguna enfermedad metabólica, los bebés fallecidos durante la primera semana de vida y bebés con episodio severo de sepsis. De todos ellos, finalmente se obtuvo una muestra de 40 prematuros que formaban el grupo control (36.4%) y 70 prematuros para el grupo intervención (63.6%), no hubo diferencias estadísticas entre los dos grupos. Se estudiaron los resultados durante un año. Se les administró un multi-probiótico (*Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus plantarum* y *Bifidobacterium*, además de fructooligosacáridos y galactooligosacáridos como prebióticos). Los resultados de este estudio nos muestran que todos los casos de enterocolitis necrotizante se dieron en el grupo control ( $n=4$ , que representa el 3,6%). La mortalidad también fue mayor en el grupo control en comparación con el grupo intervención (22,5% y 1,4% respectivamente). Lo que nos





Imagen de prematuro con sonda nasogástrica. (Medline Plus. *Bebé prematuro* [Artículo]. 2020).

muestra, una vez ajustados los datos a la edad gestacional y al peso de nacimiento, que altas dosis de probióticos de larga duración disminuyen la morbi-mortalidad de los neonatos prematuros (OR: 71.5; 95% CI:3.941294.73;  $p=0.004$ ).

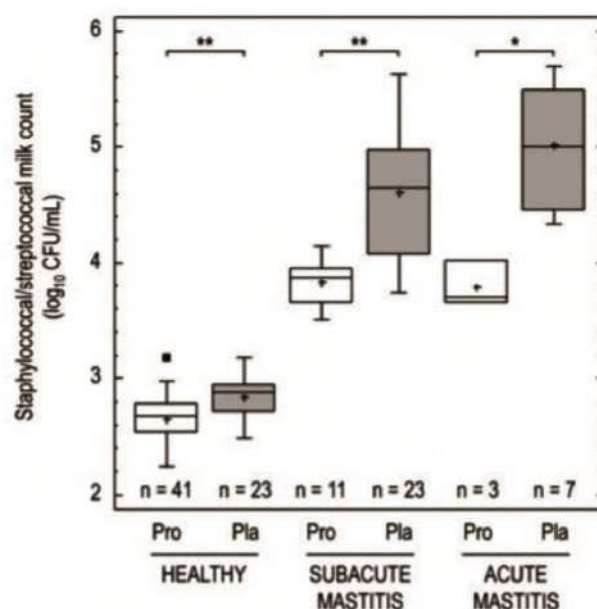
En el estudio controlado aleatorizado de Indrio et al<sup>15</sup> se estudió los efectos de un probiótico (*Lactobacillus reuteri*) en la salud gastrointestinal de los prematuros alimentados con fórmula y sobre la tolerancia a la alimentación enteral. Sobre la muestra final de 72 prematuros, se aleatorizó en las primeras 48 horas de vida el tratamiento con probióticos diarios (108 unidades formadoras de colonias (UFC) de *L. reuteri*) o placebo durante un mes. Los resultados de este estudio nos muestran una reducción de la estancia hospitalaria ( $p < 0,01$ ), un menor tiempo para adaptarse a la nutrición solo enteral ( $p < 0,01$ ) y una menor necesidad de antibioterapia ( $p < 0,01$ ); todo ello con la consiguiente reducción de los costes sanitarios. También, se necesitó menos tiempo para recuperar el peso de nacimiento en el grupo tratado con probióticos ( $p < 0,05$ ). Por otro lado, se vio que el grupo de recién nacidos que recibió probióticos mostraban más cantidad de citoquina antiinflamatoria interleucina (IL-10), y los recién nacidos que recibieron placebo mostraron más citoquinas proinflamatorias (IL-17 e IL-18) y factor de necrosis tumoral. También se observó una mejor función intestinal y una mejor tolerancia a la alimentación enteral.

### Resultados objetivo "Conocer los efectos de los probióticos en las mastitis durante la lactancia"

En el estudio controlado aleatorizado de Fernández et al<sup>16</sup> se estudia la efectividad como tratamiento preventivo de los probióticos (*Lactobacillus salivarius*) en la mastitis infecciosa en el embarazo tardío. Se estudió una muestra de 108 mujeres, 55 embarazadas componían el grupo probiótico y 53 el grupo placebo. Las mujeres del grupo probiótico recibieron  $10^9$  unidades formadoras de colonias de *Lactobacillus salivarius* al día, desde la 30 semana de gestación hasta el parto. Se valoró la aparición de mastitis en los tres meses siguientes al parto. No hubo diferencias significativas en cuanto al

cumplimiento del tratamiento en los dos grupos, fue superior al 90% de las tomas. Los resultados de este estudio nos muestran que la media de día que se inició la mastitis fue el día 29 de lactancia (rango de 2-86 días). Se observó, de manera estadísticamente significativa ( $p=0.001$ ), un menor porcentaje de mastitis en las mujeres del grupo tratado con probióticos (25%,  $n=14$ ) que en el grupo control (57%,  $n=30$ ). Hubo mayores recuentos bacterianos en el grupo placebo que en el grupo probiótico en cuanto a las mastitis subclínicas encontradas: el recuento en el grupo probiótico con mastitis subclínica ( $n=11$ ) fue de  $3.83 \cdot 10^9$  unidades formadoras de colonias en comparación con el grupo placebo ( $n=23$ ) que fue de  $4.61 \cdot 10^9$  unidades formadoras de colonias ( $P < .001$ ). En el caso de las mastitis agudas, también se encontraron recuentos bacterianos más altos en el grupo placebo ( $n = 7$ ;  $5.02$  [IC del 95%,  $4.51-5.53$ ]  $\log_{10}$  UFC / ml) que en el probiótico ( $n = 3$ ;  $3.79$  [95% CI,  $3.29-4.29$ ]  $\log_{10}$  CFU / mL) ( $p = .006$ ). Las puntuaciones de dolor mamario fueron menores en el grupo probiótico que en el grupo placebo ( $p=0.0012$ ). La presencia de *Lactobacillus salivarius* se detectó en el 59% de las mujeres del grupo probiótico en el 12.5% de las mujeres del grupo control. Solo 15 de las 17 muestras positivas a *L. Salivarius* del grupo probiótico correspondían a el subtipo administrado en el probiótico (*L. salivarius* PS2). Ninguna de las mujeres cuyas muestras de leche contenían *Lactobacillus salivarius* PS2 tuvieron mastitis.

El estudio controlado aleatorizado doble ciego de Maldonado et al<sup>17</sup> en el que quisieron estudiar el efecto del tratamiento probiótico en la disminución de la colonización de



**Figure 1.** Staphylococcal/streptococcal counts in milk samples provided by the recruited women (N = 108). Differences in mean staphylococcal/streptococcal counts between probiotic (Pro) and placebo (Pla) groups for each status (healthy, subacute mastitis, and acute mastitis) were evaluated with *t* tests and are shown with horizontal lines inside the graph (\* $P < .01$ ; \*\* $P < .001$ ). Abbreviation: CFU, colony-forming units.

Recuento de estafilococos /estreptococos en grupo probiótico y placebo en situaciones de mama sana, mastitis subaguda y aguda. (Fernández, L et al. *Prevención de la mastitis infecciosa por la administración oral de Lactobacillus salivarius* PS2 durante el embarazo tardío. [Estudio controlado aleatorizado]. 2016).





los siguientes criterios: inflamación de los senos, amamantamiento doloroso, recuento de bacterias en la leche > 4 log 10 unidades de formación de colonias (UFC) / ml, y recuento de leucocitos en la leche > 6 log 10 células / ml. Muchas de las mujeres (n= 74) presentaron fisuras en la areola mamaria y / o pezón. Estas se dividieron en 3 grupos de forma aleatoria: el primer grupo (grupo A), formado por 124 mujeres, fue tratado con 10<sup>9</sup> unidades formadoras de colonias de *Lactobacillus fermentum* durante 3 semanas, el segundo grupo (grupo B), que estaba compuesto por 127 mujeres, fue tratado con 10<sup>9</sup> unidades formadoras de colonias de *Lactobacillus salivarius* durante 3 semanas. El tercer grupo (grupo C) recibió tratamiento antibiótico prescrito por su médico de familia. Los antibióticos prescritos fueron moxicilina-ácido clavulánico (38,6%), amoxicilina (22,8%), cotrimoxazol (18,8%), cloxacilina (17,8%) y eritromicina (2%). Los resultados de este estudio nos muestran que el día de inicio de tratamiento no hubo diferencias entre los tres grupos en cuanto a los recuentos bacterianos obtenidos en leche materna. No se pudo detectar la presencia de *Lactobacillus* al final del estudio en las mujeres tratadas con antibióticos, pero si se detectaron en la mitad de las mujeres tratadas con probióticos (53.8% de las mujeres de los grupos A y B). A las tres semanas de tratamiento los recuentos bacterianos detectados en leche materna fueron inferiores en los dos grupos probióticos que en el grupo de antibióticos (2.61, 2.33 y 3.28 log (10) CFU / mL, respectivamente) (p<0.001). Hubo una diferencia estadísticamente significativa (p <0,001) en la disminución de los recuentos bacterianos totales y bacterianos de *S. epidermidis* entre los 2 grupos probióticos, aunque las mujeres en ambos grupos probióticos informaron el mismo cambio en la puntuación del dolor mamario. La mayor disminución en el recuento bacteriano se observó para *S. aureus* (2.3 y 2.4 log 10 UFC / mL para los grupos A y B, y 1.5 log 10 UFC / mL para el grupo de antibióticos). En cuanto a la puntuación del dolor mamario al final del estudio, disminuyeron de manera significativa en las mujeres tratadas con probióticos (8,68 y 8,61) que en grupo con antibioterapia (5,81), (p<0.001).

Aplicaciones clínicas en el presente	
Intolerancia a la lactosa	
Gastroenteritis	
Aguda	
Asociada a antibióticos	
Gastroenteritis asociada a <i>Clostridium difficile</i>	
Diarrea del viajero	
Reacciones alérgicas	
Infecciones respiratorias en niños y en adultos	
Caries	
Enfermedad inflamatoria intestinal	
Enfermedad de Crohn	
Colitis ulcerosa	
Otras patologías intestinales	
Colon irritable	
Enterocolitis necrotizante	
Tratamiento en infecciones por <i>Helicobacter pylori</i>	
Posibles aplicaciones clínicas en el futuro	
Artritis reumatoide	
Cáncer	
Enfermedades hepáticas inducidas por ethanol	
Diabetes	

Aplicaciones en los probióticos en patologías médicas. (Álvarez, G et al. *El microbiota en la mujer; aplicaciones clínicas de los probióticos. [Revisión]. 2015.*

### CONCLUSIONES

Como hemos visto a lo largo de todo el trabajo, el microbiota natural tiene un papel muy importante en el mantenimiento de la salud, principalmente por el mantenimiento de la eubiosis. Esto hace que los probióticos sean una nueva forma de tratamiento coadyuvante en determinadas enfermedades.

Por ejemplo, en nuestros resultados, mostramos la eficacia de los probióticos en la negativización del VPH y del SGB durante el embarazo. Pero otros estudios como el estudio

**Tabla 1. Sistema de puntaje (0 a 10) para el diagnóstico de vaginosis bacteriana en tinciones de Gram**

Puntaje <sup>b</sup>	Cantidad de morfotipos <sup>a</sup> de:		
	Lactobacilos	<i>G. vaginalis</i> , <i>Prevotella spp./Porphyromonas spp</i>	Bacilos curvos Gram variable
0	4+	0	0
1	3+	1+	1+ ó 2+
2	2+	2+	3+ ó 4+
3	1+	3+	
4	0	4+	

Tabla modificada de Nugent y col<sup>15</sup>.

<sup>a</sup> Cantidad de morfotipos observados por campo mayor: 1+, < 1 morfotipo; 2+, 1 a 4 morfotipos; 3+, 5 a 30 morfotipos; 4+, 30 o más morfotipos.

<sup>b</sup> Puntaje comprendido entre 0 y 4 asignado según la cantidad de morfotipos observados.

Puntaje total: puntaje de lactobacilos + puntaje de *G. vaginalis* y *Prevotella spp./Porphyromonas spp.* puntaje de bacilos curvos.

Sistema de puntaje de Nugent. (Navarrete, P et al. *Evaluación de los criterios de Nugent y Amsel para el diagnóstico de vaginosis bacteriana. [Estudio controlado aleatorizado]. 2000.*

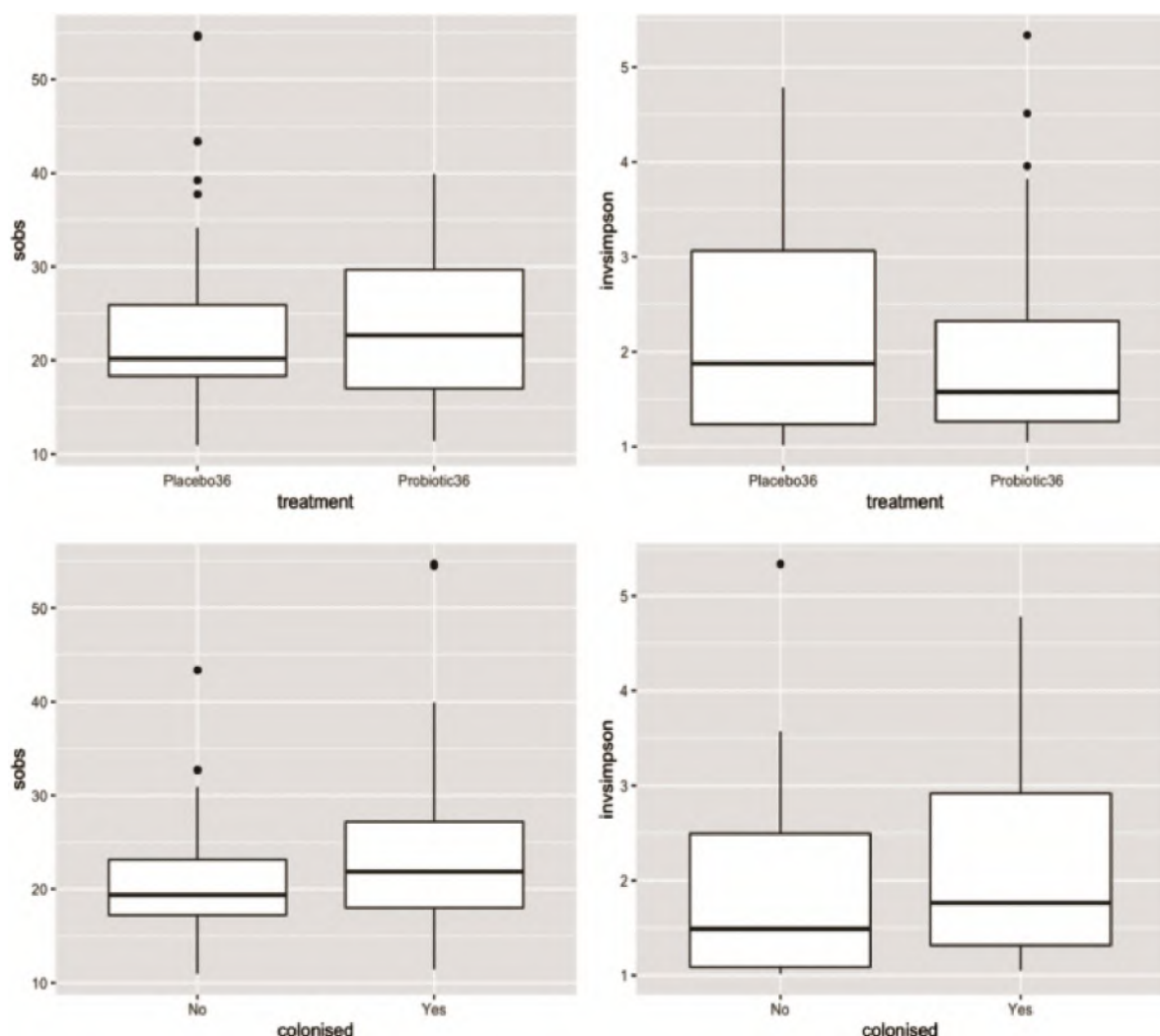
controlado aleatorizado, doble ciego de Heczko et al<sup>19</sup> realizado sobre una muestra de 376 mujeres, que tras excluir a 264 por infecciones, tratamiento antibiótico, abandono del tratamiento, etc.; se estudió finalmente una muestra de 112 mujeres. Se administró un probiótico vaginal que contenía *Lactobacillus fermentum* 57A, *Lactobacillus plantarum* 57B, and *Lactobacillus gasseri* 57C (n=61), y un placebo (n=51). EL grupo que utilizó probióticos mostró un alargamiento en el tiempo de recaída del 51% ( $p<0.05$ ) en comparación con el grupo placebo. Además, el grupo tratado con probióticos redujo y mantuvo el pH vaginal, la puntuación de Nugent y aumento la población de Lactobacilos vaginales.

Por otro lado, en el estudio multicéntrico controlado aleatorizado de doble ciego de Tomusiak et al<sup>20</sup>, con una muestra final de 170 mujeres con flora vaginal anormal, puntuación de Nugent de 4 a 6, un pH mayor a 4.5 y cero o bajo recuento de lactobacilos, fueron asignadas al azar entre tratamiento con probióticos (*Lactobacillus fermentum*, *plantarum* y *gasseri*) o placebo (una cápsula durante siete días consecutivos por vía vaginal). En sus resultados, se muestra una disminución del pH ( $p<0.05$ ), una mejor puntuación de Nugent ( $p<0.05$ ) y un aumento de lactobacilos en la 1ª, 3ª y 4ª visita ( $p<0.05$ ).

Otro papel importante de los probióticos en la salud materno-infantil es la administración de probióticos en prematuros, sobre todo aquellos alimentados con fórmula. En el

estudio de Huang et al<sup>13</sup> nos muestra una reducción de las infecciones intestinales y de la duración de la hospitalización. Un estudio controlado aleatorizado realizado por Costeloe et al<sup>21</sup> sobre los efectos protectores de los probióticos para la enterocolitis necrotizante en prematuros. Este estudio se realizó en una muestra de 650 bebés en el grupo tratado con probióticos y 660 en el grupo tratado con placebo. En sus resultados nos muestra una diferencia significativa en la colonización del microbiota intestinal de estos prematuros con bifidobacterias, observándose esta colonización en el 85% de los prematuros tratados con probióticos y el 37% de los tratados con placebo. Otro estudio controlado aleatorizado, el de Millar et al<sup>22</sup>, con una muestra de 103 recién nacidos de 36 semanas de edad desde la FUR. Este estudio no nos muestra una diferencia significativa en cuanto a la colonización intestinal ente el grupo placebo y el grupo probiótico. Si se evidencia una diferencia en el tipo de colonización, siendo más abundantes las proteobacterias en el grupo probiótico. También se ha demostrado una disminución de la colonización en los prematuros tratados con antibióticos.

En el estudio de Indrio et al<sup>15</sup> nos muestra una mejora en la salud gastrointestinal, menos necesidad de antibióticos, menor tiempo de recuperación del peso de nacimiento, menos cantidad de citoquinas proinflamatorias y las de citoquinas antiinflamatorias. Además de una reducción



Riqueza y diversidad de la microbiota de sujetos tratados con placebo y de sujetos tratados con probiótico o no y colonizados o no. (Millar, M et al. *The Microbiome of Infants Recruited to a Randomised Placebo-controlled Probiotic Trial* [Estudio controlado aleatorizado]. 2017).



de la estancia hospitalaria y un menor coste sanitario. En contraposición a esto, en el estudio de Costeloe et al<sup>21</sup>, nos muestra que no hubo evidencias significativas en la prevención de la enterocolitis necrotizante o en la disminución de su gravedad entre el grupo de prematuros tratados con probióticos y el grupo tratado con placebo. Por otro lado, el estudio de Indrio et al<sup>15</sup> también nos evidenciaba una reducción del tiempo de recuperación del peso de nacimiento en el grupo tratado con probióticos. El estudio controlado aleatorizado multicéntrico doble ciego de Hays et al<sup>23</sup> no lo tiene tan claro. En este estudio aleatorizado controlado prospectivo de doble ciego, en el que 147 prematuros fueron tratados con probióticos y 52 con placebo durante 4 a 6 semanas. Los resultados de este estudio no muestran diferencias significativas en cuanto al aumento de peso, la incidencia de enterocolitis necrotizante ni sobre las infecciones. Por lo tanto, este estudio, no se observan beneficios de los probióticos en cuanto al crecimiento del recién nacido, pero tampoco se advirtieron efectos adversos durante el tratamiento con probióticos. Las Recomendaciones y evidencias de Espin<sup>24</sup>, nos dicen que los probióticos los debemos utilizar con especial precaución en prematuros y recién nacidos de riesgo, aunque los efectos suelen ser leves y transitorios, como meteorismos y flatulencias. Cierto es que no vale cualquier cepa, ya que cuanto más concreto sea el efecto que queremos conseguir, menos probióticos tendremos que lo realicen. Se deben realizar protocolos y establecer la cepa, la duración y la dosis de probiótico para cada caso. En el caso de las prevenciones de enterocolitis necrotizante, la administración se considera segura en prematuros, pero se debe realizar bajo estrecha observación. Hay evidencia científica suficiente para decir que los probióticos disminuyen la mortalidad en prematuros y también la incidencia de la enterocolitis necrotizante. En general, las recomendaciones de diversas sociedades científicas, como la Sociedad Española de Neonatología, recomienda el uso temprano de probióticos en los recién nacidos de menos de 32 semanas, de manera que se debería iniciar cuando se inicie la nutrición enteral, y de menos de 1000 gr. Lo ideal es iniciar los probióticos de manera temprana y prolongar su tratamiento hasta las 36 o 37 semanas. Las cepas con más evidencia científica en la prevención de la enterocolitis necrotizante en prematuros son las bifidobacterias y los lactobacilos.

En relación con las mastitis, los resultados de nuestra búsqueda nos muestran que el tratamiento con probióticos disminuye la frecuencia de las mastitis<sup>16</sup>, disminuye el dolor mamario durante la lactancia<sup>16, 17, 18</sup>, desciende los recuentos bacterianos durante la mastitis<sup>17, 18</sup>, y promueve la presencia de la eubiosis de la mama<sup>16, 17, 18</sup>. Apoyando esto, la revisión realizada por Fernández Cámara M<sup>21</sup> nos muestra que para el tratamiento de las mastitis están cogiendo un papel clave los probióticos. En este estudio se nos muestra en el tratamiento de las mastitis agudas la utilización de antibióticos, preferentemente betalactámicos, en conjunto con probióticos *Lactobacillus salivarius* o *Lactobacillus fermentum* tres veces al día a concentraciones de 10<sup>9</sup> unidades formadoras de colonias. Para el tratamiento de las mastitis subagudas se aconseja el uso de AINES en combinación con probióticos compuestos por *Lactobacillus salivarius* o *Lactobacillus fermentum* tres veces al día a concentraciones de 10<sup>9</sup> unidades formadoras de colonias. Este tipo de probióticos han demostrado ser eficaces en el 90% de los casos. Si esta te-

rapia no fuera efectiva, se procedería a la prescripción de antibioterapia. En ambos casos siempre se buscaría una medicación o antibioterapia adecuada para continuar la lactancia materna, ya que, una de las recomendaciones es lactancia frecuente y buen vaciado de la mama.

En la revisión realizada por Beltrán et al<sup>26</sup> nos indican que para prevenir la mastitis es importante mantener una eubiosis de la mama, ya que principalmente es esta causa la que produce la mastitis. Recalca la importancia de estudiar los efectos de cada cepa de probióticos de manera individual. Puntualiza que las que mayoritariamente se hayan en la mama son: *Lactobacillus coryniformis*, *fermentum*, *gasseri* y *salivarium*, y que estos controlan a los principales agentes patógenos de la mastitis (*staphylococcus* y *streptococcus*). En esta revisión destacan el papel de los probióticos como protectores ante mastitis, observan una disminución en el recuento bacteriano en las mujeres tratadas con probióticos. Además de reducir el dolor mamario. Por otro lado, también señala que al aumentar la eubiosis de la mama, también puede tener un efecto favorable en la salud gastrointestinal del lactante.

### Futuras líneas de investigación

Tras la lectura de la bibliografía anteriormente descrita, cabe mencionar que los probióticos son una opción actualmente creciente para la prevención y tratamiento de algunos problemas de salud materno-infantiles.

Con respecto a los probióticos y las infecciones vaginales, cabe destacar su uso como método preventivo y como coadyuvante durante el tratamiento antibiótico. Se conoce ampliamente el efecto que tiene una eubiosis en la salud vaginal y en la prevención de infecciones oportunistas. La utilización de probióticos en mujeres con tendencia a infecciones de repetición sería una forma de prevenir el uso de antibióticos en casos no necesarios, y de esta manera su resistencia. También es importante tenerlos en cuenta en casos en los que la salud de la flora vaginal pueda verse comprometida, como antibioterapia, inmunodeficiencia, embarazo con infecciones vaginales de repetición, etc.

Por otro lado, su utilización en prematuros no tiene tanto soporte en la evidencia científica, hay estudios que apoyan su utilización y hay estudios que no ven diferencias significativas en cuanto a la prevención de enterocolitis necrotizante. Otros si han visto mejora en cuanto a la recuperación del peso de nacimiento y se describen menor tiempo de estancia hospitalaria en los prematuros tratados con probióticos, con el consiguiente descenso del gasto sanitario. Lo que si se conoce es que no tiene efectos adversos en este tipo de población. Habría que realizar más estudios para valorar su recomendación.

Otro punto importante de este trabajo es el uso de probióticos durante la lactancia como método de prevención de mastitis y coadyuvante al tratamiento de mastitis, tanto agudas como subclínicas. La ha visto que, al igual que en la vagina, una buena eubiosis de la mama es una forma de prevención de estas mastitis. El uso de determinadas cepas de probióticos, como *lactobacillus fermentum*, *salivarius*, *gasseri* y *coryniformis* hacen que las mujeres que

mantienen lactancia materna presenten menos mastalgias, reducen el recuento bacteriano de patógenos como los *Streptococcus* y *Staphylococcus*. Este tipo de probióticos tienen un papel vital a la hora del tratamiento de las mastitis subclínicas, ya que en estos casos todavía no estaría indicado el uso de antibioterapia. También se recomienda su utilización durante las mastitis agudas para conseguir una buena eubiosis de la mama.

Los probióticos son una buena opción si la medicina actual tiene a la disminución de prescripción de antibióticos. Estos podrían desempeñar un papel fundamental para evitar la creación de bacterias resistentes a antibióticos. Deberían estudiarse más profundamente y en poblaciones mayores el uso en probióticos en los recién nacidos prematuros. También debería estudiarse más las cepas de *Lactobacillus* más adecuadas para cada patógeno, para así, individualizar el tratamiento en cada caso.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Moreno del Castillo MC, Valladares-García J y Hala-be-Cherem J. Microbioma humano. *Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM*. 2018; 61(6):7-19.
- Iebba V, Totino V, Gagliardi A, Santangelo F, Cacciotti F, Trancassini M, Mancini C, Cicerone C, Corazziari E, Pantanella F, Schippa S. Eubiosis and dysbiosis: the two sides of the microbiota. *New Microbiol*. 2016 Jan;39(1):1-12. PMID: 26922981.
- Alarcón Cavero T, D'Auria G, Delgado Palacio S, Del Campo Moreno R, Ferrer Martínez, M. *Microbiota*. 59. Del Campo Moreno R (coordinadora). *Procedimientos en Microbiología Clínica*. Cercenado Mansilla E, Cantón Moreno R (editores). Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). 2016.
- Álvarez-Calatayud G, Suárez E, Rodríguez JM y Pérez-Moreno J. El microbiota en la mujer; aplicaciones clínicas de los probióticos. *Nutrición Hospitalaria*. 2015;32(1):56-61.
- Castro A, González M, Tarín J y Cano A. (2015). Papel de los probióticos en Obstetricia y Ginecología. *Nutrición Hospitalaria*. 2015; 31 (1), 26-29.
- García Berdún E, del Val Burgoa R y Villanueva Villaverde E. Parto natural o cesárea, y su relación con la microbiota. *Gaceta infecciosa*. Actualizado: 27 de sep de 2019. Disponible en: <https://lagacetainfecciosa.wixsite.com/gaceta/post/parto-natural-o-ces%C3%A1rea-y-su-relaci%C3%B3n-con-la-mic>
- Brunser TO. Development of the human intestinal microbiota, the concept probiotics and their relationships with human health. *Revista chilena de nutrición*. 2013; 40(3), 283-289.
- Cuello García CA Y González de Dios J. En recién nacidos prematuros los probióticos disminuyen el riesgo de muerte y de desarrollar enterocolitis necrosante. *Evidencias en pediatría*. 2011; Vol. 7, Nº. 3.
- Espinola-Docio B, Costa-Romero M, Díaz-Gómez M y Paricio-Talayero JM. Mastitis. Puesta al día. *Archivo Argentino de Pediatría*. 2016;114(6):576-584.
- Carrera M, Arroyo R, Mediano P, Fernández L, Marín M y Rodríguez JM. Lactancia materna y mastitis. Tratamiento empírico basado en la sintomatología y los agentes etiológicos. *Acta Pediátrica Especializada*. 2012; 70(6): 255-261.
- Palma E, Recine N, Domenici L, Giorgini M, Pierangeli A y Panici PB. Aplicación a largo plazo del *Lactobacillus rhamnosus* BMX 54 para restaurar un ecosistema vaginal equilibrado: una solución prometedoras para la infección por VPH. *BMC Infectious Diseases*. 2018; 18 (1): 13.
- Ming H, Chang YY, Chang WC, Lin HC, Wang MH, Lin WC et al. Oral *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 and *Lactobacillus reuteri* RC-14 to reduce Group B *Streptococcus* colonization in pregnant women: A randomized controlled trial. *Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2016 (55): 515-518
- Huang NN, Wang GZ, Wang JF y Yuan YX. Risk factors for neonatal nosocomial enteric infection and the effect of intervention with BIFICO. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2016; 20: 3713-3719.
- Güney-Varal I, Köksal N, Özkan H, Bağcı O, Doğan P. The effect of early administration of combined multi-strain and multi-species probiotics on gastrointestinal morbidities and mortality in preterm infants: A randomized controlled trial in a tertiary care unit. *The Turkish Journal of Pediatrics* 2017; 59: 13-19
- Indrio F, Riezzo G, Tafuri S, Ficarella M, Carlucci B, Bisceglia M et al. Suplementación de probióticos en prematuros: intolerancia alimentaria y costo hospitalario. *Revista Nutrientes*. 2017, 9 (9), 965.
- Fernández L, Cárdenas N, Arroyo R, Manzano S, Jiménez E, Martín V et al. Prevención de la mastitis infecciosa por la administración oral de *Lactobacillus salivarius* PS2 durante el embarazo tardío. *Clinical Infectious Diseases*. 2016 1 de marzo; 62 (5): 568-573.
- Maldonado-Lobón JA, Díaz-López MA, Carputo R, Duarte P, Díaz-Ropero MP, Valero AD et al. *Lactobacillus fermentum* CECT 5716 reduce la carga de estafilococos en la leche materna de madres lactantes que sufren dolor en los senos: un ensayo controlado aleatorizado. *Lactancia Materna*. 2015 nov; 10 (9): 425-432.
- Arroyo R, Martín V, Maldonado A, Jiménez E, Fernández L, Rodríguez JM. Tratamiento de la mastitis infecciosa durante la lactancia: antibióticos versus administración oral de *Lactobacillus* aislados de la leche materna. *Clinical Infectious Diseases*. 2010 15 de junio; 50 (12): 1551-1558.
- Heczko PB, Tomusiak A, Adamski P, Jakimiuk AJ, Stefański G, Mikołajczyk-Cichońska A et al. Suplemen-

tación de la terapia antibiótica estándar con probióticos orales para la vaginosis bacteriana y la vaginitis aeróbica: un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. BMC Womens Health. 2015; 15: 115.

- 20. Tomusiak A, Strus M, Heczko PB, Adamski P, Stefański G, Mikołajczyk-Cichońska A et al. Eficacia y seguridad de un medicamento vaginal que contiene tres cepas de bacterias probióticas: un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. Drug Des Devel Ther. 2015 Sep 25; 9: 5345-54.
- 21. Costeloe K, Bowler U, Brocklehurst P, Hardy P, Heal P, Juszczak E et al. Un ensayo controlado aleatorio del probiótico Bifidobacterium breve BBG-001 en bebés prematuros para prevenir la sepsis, la enterocolitis necrotizante y la muerte: el ensayo Probióticos en lactantes prematuros (PIPS). Evaluación técnica de la salud. Agosto 2016; 20 (66): 1-194.
- 22. Millar M, Seale J, Greenland M, Hardy P, Juszczak E, Wilks M et al. The Microbiome of Infants Recruited

to a Randomised Placebo-controlled Probiotic Trial (PiPS Trial). EbioMedicine. 2017, 20, 255–262.

- 23. Hays S, Jacquot A, Gauthier H, Kempf C, Beissel A, Pidoux O et al. Probióticos y crecimiento en recién nacidos prematuros: un ensayo controlado aleatorio, estudio PREMAPRO. Clinical Nutrition. Agosto 2016; 35 (4): 802-11.
- 24. Espín Jaime B. Recomendaciones y evidencias sobre el uso racional de probióticos en Pediatría . Form Act Pediatr Aten Prim. 2019;12;213-7
- 25. Fernández Cámara M. TFG: El uso de prebióticos y probióticos en la inmunidad de la mujer. Universidad de Cantabria. 2018.
- 26. Beltrán D.A., Crespo A.E., Rodríguez T.C., y García A. Mastitis infecciosa: Una nueva solución para un viejo problema. Nutrición Hospitalaria. 2015;31(Supl. 1):89-95.

**+ Publicación Tesina**  
(Incluido en el precio)



### Máster en laboratorio. Especialista en análisis clínicos



**1500**  
HORAS  
**60**  
ECTS

**+ Publicación Tesina**  
(Incluido en el precio)



### Máster en atención de enfermería en las unidades de cuidados intensivos



**1500**  
HORAS  
**60**  
ECTS