

Trabajo Fin de Grado
Grado en Medicina

Utilidad de los probióticos en la prevención y tratamiento de las candidiasis vulvovaginales

Autora:

María de Carmen Santisteban Alonso

Director:

Dr. Guillermo Quindós Andrés

© 2021, María del Carmen Santisteban Alonso

Leioa, 22 de abril de 2021

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. CANDIDIASIS VULVOVAGINAL	1
1.1.1. Definición	1
1.1.2. Etiología	1
1.1.3. Patogenia	4
1.1.4. Clínica	7
1.1.5. Diagnóstico	9
1.1.6. Tratamiento	11
1.2. PROBIÓTICOS	13
1.3. VACUNAS	16
2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS	17
3. METODOLOGÍA	18
3.1. FUENTES DE INFORMACIÓN Y ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	18
3.2 CRITERIO DE ELECCIÓN	18
3.3 DESARROLLO DE LA BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA	20
4. RESULTADOS Y DICUSIÓN	21
4.1 CANDIDIASIS VULVOVAGINAL AGUDA (CVVA)	22

	II
4.2 CANDIDIASIS VULVOVAGINAL RECURRENTE (CVVR)	29
4.3 PREVENCIÓN DE LAS CANDIDIASIS VULVOVAGINALES	38
5. CONCLUSIONES	42
6. BIBLIOGRAFÍA	43
7. ANEXOS	III
7.1. ANEXO 1	III
7.2. ANEXO 2	XII
7.3. ANEXO 3	XIV

1. INTRODUCCIÓN

1.1 CANDIDIASIS VULVOVAGINAL

1.1.1 Definición

La candidiasis vulvovaginal o vulvovaginitis candidiásica (CVV) es una enfermedad inflamatoria genital que afecta, por lo menos, una vez en la vida al 75% de las mujeres en edad fértil. Se trata de la segunda infección vaginal más frecuente, después de la vaginosis bacteriana. La presentación clínica más habitual es la candidiasis vulvovaginal aguda (CVVA) (1,2).

La presentación crónica es infrecuente. Se denomina candidiasis vulvovaginal recurrente (CVVR) cuando la paciente sufre un mínimo de cuatro episodios sintomáticos de vulvovaginitis en un año. Se calcula que, aproximadamente, 138 millones de mujeres padecen esta micosis que disminuye su calidad de vida. Además, se ha observado una resistencia creciente a los tratamientos convencionales basados en el uso de fármacos antifúngicos. Por este motivo, es necesario encontrar alternativas terapéuticas, como los probióticos, que pueden contribuir a la curación y la prevención de las CVV, sobre todo, a las CVVR (1).

1.1.2 Etiología

La microbiota vaginal está constituida por microorganismos aerobios y anaerobios que se encuentran en un equilibrio dinámico determinado por diversos factores, como la edad de la paciente, su actividad sexual, las fases del ciclo menstrual, el embarazo, la anticoncepción, el tratamiento antibióticos y/o corticoides y el estrés psicosocial. Existen cinco tipos de estados comunitarios microbianos vaginales (CST: *Vaginal Community State Types*) en mujeres en edad fértil sin infección vaginal (**Tabla 1**). En cuatro de los cinco tipos hay un predominio de los lactobacilos en la población microbiana (3).

Tabla 1. Tipos de estados comunitarios de la microbiota vaginal de las mujeres sin infección vaginal.

CST ^a	Especies predominantes
I	<i>Lactobacillus crispatus</i>
II	<i>Lactobacillus iners</i>
III	<i>Lactobacillus gasseri</i>
IV	Comunidad "no dominada por <i>Lactobacillus</i> " formada por anaerobios estrictos y facultativos de los géneros <i>Gardnerella</i> , <i>Atopobium</i> , <i>Mobiluncus</i> , <i>Corynebacterium</i> , <i>Peptococcus</i> , <i>Peptostreptococcus</i> , <i>Clostridium</i> , <i>Bifidobacterium</i> , <i>Propionibacterium</i> , <i>Eubacterium</i> , <i>Bacteroides</i> y <i>Prevotella</i>
V	<i>Lactobacillus jensenii</i>

CST^a: Tipo de estado comunitario (*Vaginal Community State Types*).

La salud vaginal depende del equilibrio de la microbiota vaginal. Por tanto, un desequilibrio en su composición o disbiosis, y concretamente, la disminución de la población de *Lactobacillus*, principal componente de un ecosistema vaginal saludable, favorece las infecciones genitales (3). Los lactobacilos inhiben la proliferación de los microorganismos patógenos mediante la producción de peróxido de hidrógeno (H₂O₂) y la acidificación del medio (pH = 4) mediada por el ácido láctico, que es el producto del metabolismo anaerobio del glucógeno almacenado en las células de la mucosa vaginal (4-7).

La composición de la microbiota vaginal es menos conocida. La división fúngica *Ascomycota* es la predominante: *Candida*, *Saccharomyces*, *Aspergillus*, *Cladosporium* y *Alternaria* constituyen los géneros de hongos más habituales. *Candida* es, con diferencia, el género más abundante y está presente en alrededor del 20-30% de las mujeres en edad reproductiva. La CVV se produce en un contexto de disbiosis. *Candida albicans* es la especie que se asocia con más frecuencia con su etiología y es responsable del 80-90% de todos los episodios agudos. El 10-20% restante están causadas por otras especies de *Candida*, como *Candida glabrata* (*Nakaseomyces glabrata*), *Candida tropicalis* o *Candida krusei* (*Pichia kudriavzevii*), que se asocian habitualmente con una sintomatología más leve que la causada por *C. albicans* (3,9). Esta distribución de la etiología es dinámica y se observan modificaciones importantes cuando hay enfermedades subyacentes. En pacientes infectadas por el VIH, *C. albicans* causa la mitad de las infecciones, mientras que *C. glabrata* se aísla de alrededor de un tercio de las muestras vaginales de estas pacientes (2).

El desarrollo de CVVR se asocia con alteraciones en el equilibrio existente entre *Candida* como comensal y el resto de la microbiota de la vagina debido a factores predisponentes (**Figura 1**), como concentraciones elevadas de estrógenos (embarazo, fase lútea del ciclo menstrual, anticonceptivos orales o terapia sustitutiva con estrógenos), dispositivos intrauterinos anticonceptivos, diabetes mellitus, inmunodeficiencia, tratamiento con antibióticos y/o corticoides o predisposición genética (3,8).

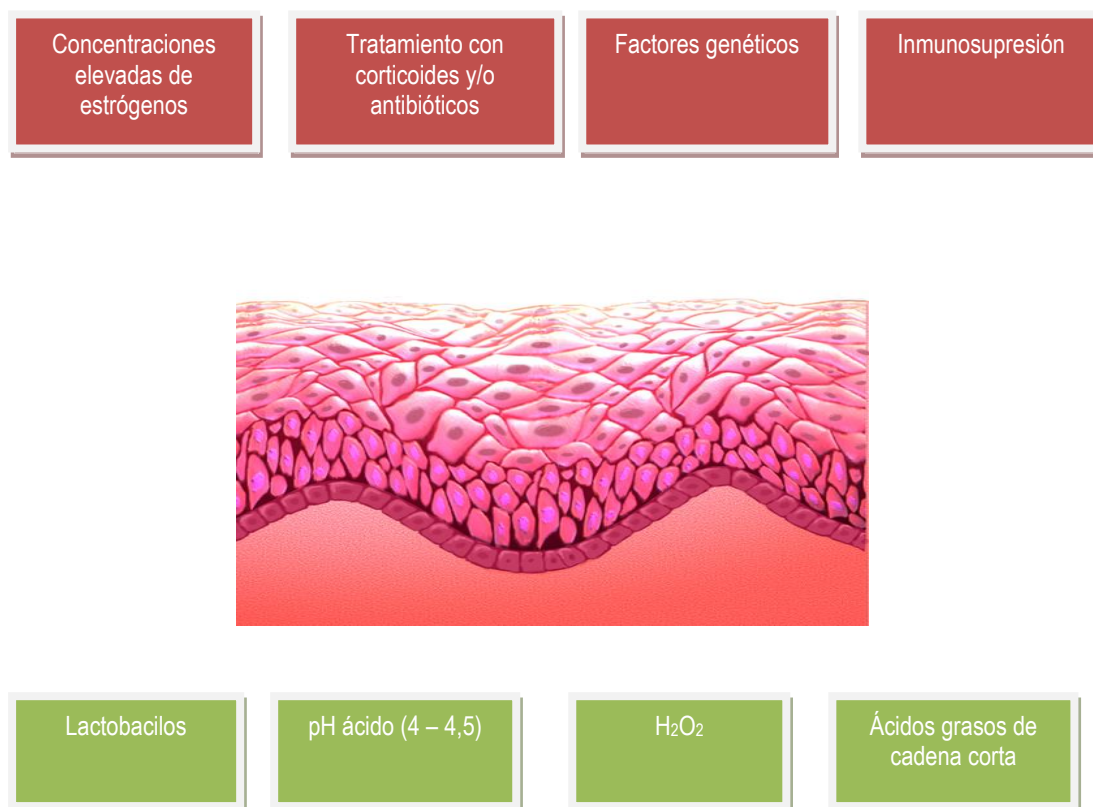


Figura 1. Factores predisponentes y protectores de CVVR. En color rojo se representan los factores que estimulan el crecimiento de *Candida* y en verde, los factores inhibidores.

1.1.3 Patogenia

La especie *C. albicans*, se considera dimorfa o polimorfa. Dentro de las morfologías o fases celulares de *C. albicans*, la fase de levadura o blastoconidia puede colonizar la mucosa vaginal sin producir síntomas (**Figura 2**). No obstante, cuando la levadura pasa a un estado de hifa, gracias a la acción de adhesinas como la Als3 (Als: *Agglutinin-like sequence*), presentes en estas hifas y pseudohifas, se adhiere al epitelio vaginal y pueden llegar a infiltrar el estrato subepitelial, atravesar las superficies mucosas y producir una vulvovaginitis aguda. Esta transformación de levadura a hifa se considera uno de sus factores de virulencia más importantes (1,9).

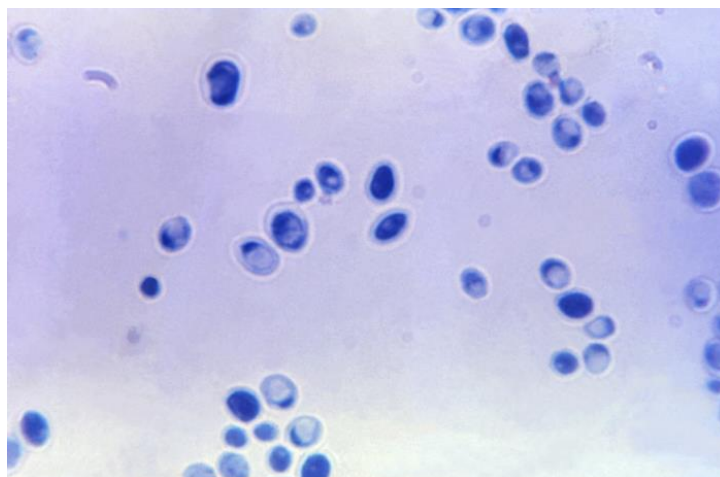


Figura 2. Blastoconidias o levaduras de *Candida albicans* (microscopia óptica, 1200X). George LK, CDC, <https://phil.cdc.gov/Details.aspx?pid=22294>

El morfotipo filamentoso o de hifa provoca que las células epiteliales liberen diferentes mediadores inflamatorios (alarminas) e interleucina 8 (IL-8) que contribuyen al reclutamiento de neutrófilos polimorfonucleares (PMN), responsables de los síntomas inflamatorios de la CVV con una correlación positiva entre la presencia de PMN y la carga fúngica vaginal (1,9).

Otro factor de virulencia implicado en la patogenia de la CVV es la formación de biopelículas. Estas bioestructuras ricas en exopolisacáridos favorecen la resistencia a los fármacos antifúngicos, ya que impiden el acceso de los fármacos a las dianas fúngicas. Asimismo, como hay un metabolismo reducido y una alteración de la interacción entre las células epiteliales de *Candida* y este hongo, evitan la activación de la inmunidad innata y favorecen la evasión de la respuesta del huésped (1,9). Debido a su mayor capacidad para formar biopelículas, *C. albicans* es más virulenta que *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *Candida parapsilosis* y *Candida kefyr* (10).

Las aspartil-proteasas (Sap: *Secreted aspartyl proteinases*) también están involucradas en la patogenia (**Figura 3**). Se conocen 10 Sap, de Sap-1 a Sap-10. En el flujo vaginal de las mujeres con CVVA y CVVR, la concentración de estas enzimas hidrolíticas está aumentada. Sus principales mecanismos de acción son la

degradación tanto de estabilizadores de las células epiteliales de la mucosa, como la matriz extracelular, el colágeno, la queratina, la fibronectina, la laminina o la mucina, o de mediadores inmunes solubles, como de la activación del inflammasoma NLRP3, un receptor NOD (*Nucleotide-binding Oligomerization Domain*) citosólico con actividad enzimática activado por Sap-2 y Sap-6, implicado en la producción de IL-1 β , que es una citocina determinante en la CVV (1,9).

Los patrones moleculares específicos asociados con patógenos (PAMP: *Pathogen-Associated Molecular Patterns*) de este hongo oportunista son reconocidos por tres receptores de reconocimiento de patrones (PRR: *Pattern Recognition Receptor*): los receptores de lectina tipo C, que reconocen los glúcidos de la pared fúngica, los receptores TLR (*Toll-Like Receptor*) que favorecen la fagocitosis y la síntesis de citocinas proinflamatorias y los receptores de tipo NOD (NLR: *NOD-like Receptors*) que producen la activación de la cascada de citocinas (**Figura 3**) (1).

En pacientes con CVVR se han detectado mutaciones genéticas de los receptores de la inmunidad innata, como la dectina-1 y su proteína adaptadora CARD9 (CARD: *CAspase Recruitment Domain*). Las mutaciones aisladas en TLR2 se relacionan con una mayor susceptibilidad a padecer la forma recurrente de candidiasis. Además, se ha descrito una asociación entre polimorfismos en el gen de NLRP3 y la presentación de CVVR, ya que el genotipo 12/9 de dicho gen se presenta de manera diferencial en pacientes con CVVR y la concentración de IL-1 β está significativamente incrementada en el lavado vaginal de las pacientes con el genotipo mencionado. Destaca también la sustitución de un nucleótido en el gen que codifica para IL-4, que produce un aumento de su concentración lo que provoca una reducción de la producción de óxido nítrico por parte de los macrófagos. Esta polarización de los macrófagos al perfil M2 podría ser la causa de la mayor predisposición a CVVR (1).

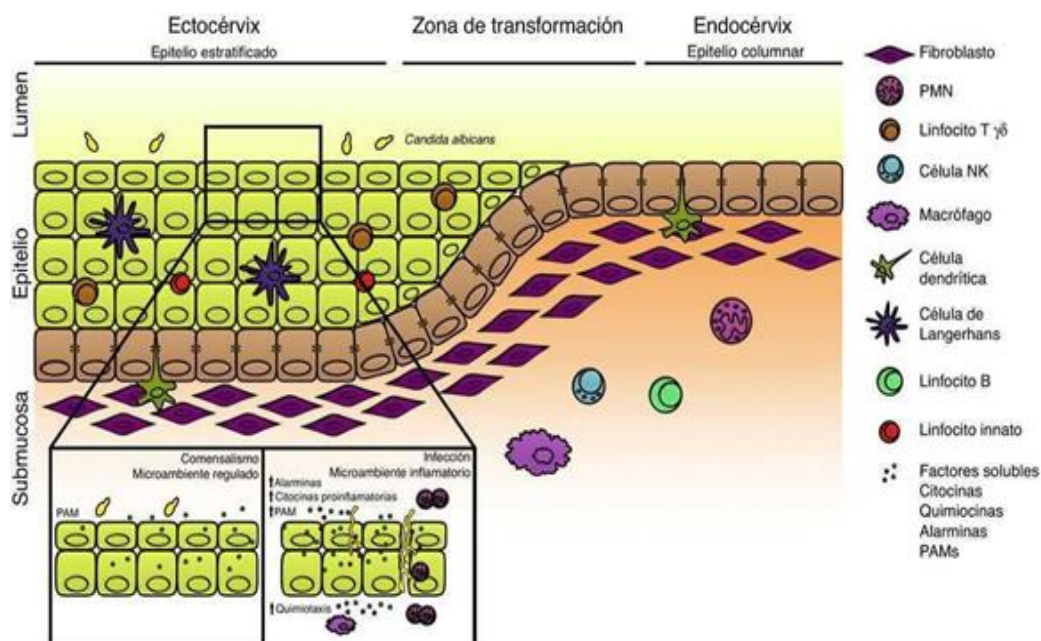


Figura 3. Respuesta inmune innata local en el aparato genital femenino. Esquema que muestra la localización de las poblaciones celulares en el tracto genital. En situación de equilibrio, las citocinas antiinflamatorias y los péptidos antimicrobianos están aumentados y *Candida albicans* es un comensal con morfología unicelular de levadura. En caso de disbiosis, se produce una transformación a una fase multicelular de hifa y se desencadena la respuesta inflamatoria con la liberación de alarminas, patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP), sustancias quimiotácticas y citocinas que junto con los polimorfonucleares desencadenan la sintomatología. Modificado de Miró MS et al (1).

1.1.4 Clínica

Los signos más comunes son el prurito premenstrual, el ardor, el eritema vulvovaginal, el edema vulvar de predominio en labios menores y clítoris y el exudado vaginal abundante de color blanco-amarillento, espeso, grumoso, adherente e inodoro (**Figura 4**). Las placas blanquecinas de aspecto grumoso y algodonoso que recubren la vagina y la vulva son frecuentes. La inflamación puede extenderse hacia el periné y las ingles, donde aparecen placas eritemato-escamosas, zonas de descamación con bordes geográficos e incluso pápulo-pústulas periféricas que, a veces, presentan lesiones satélite (11). A pesar de que el prurito y el enrojecimiento del introito y la vagina son síntomas típicos, sólo el 35-40% de las mujeres que

refieren prurito genital padecen CVV y es necesario realizar un correcto diagnóstico diferencial para descartar presentaciones agudas de otras enfermedades vaginales (8).



Figura 4. Observación del cuello uterino y el orificio cervical de una paciente con CVV. Se observa un exudado vaginal abundante de color blanco-amarillento, espeso, grumoso y adherente. Fiumara NJ, Hart G, CDC, <https://phil.cdc.gov/Details.aspx?pid=16703>

A pesar de que los signos y síntomas son idénticos a los de los episodios de CVV no complicada, su severidad en la CVVR es menor. Sin embargo, la sintomatología tiene un gran impacto en la calidad de vida y la actividad sexual de las pacientes. La CVVR se caracteriza por la intensificación de la sintomatología en la semana que precede al comienzo de la menstruación, la mejoría con el inicio del sangrado y el empeoramiento postcoital inmediato. El síntoma más frecuente de CVVR es el prurito vulvar, presente en el 90% de las pacientes; por el contrario, la leucorrea, que suele ser escasa, no aparece siempre. Pueden observarse excoriaciones, fisuras y liquenificación, en especial, en labios mayores. Habitualmente, el ardor vulvar se suele acompañar de disuria. Además, puede cursar con vulvodinia localizada. La dispareunia superficial puede ser intensa, sobre todo, en nulíparas y, en caso de que imposibilite las relaciones sexuales, se debe sospechar un síndrome de vestibulitis vulvar (11).

1.1.5 Diagnóstico

El diagnóstico de la CVV se basa sobre todo en la sintomatología. No obstante, la especificidad de la sintomatología es baja y puede dar lugar a diagnósticos erróneos hasta en el 70-90% de los casos (8,11-13).

El diagnóstico se debe realizar mediante la anamnesis, la exploración física, la medición del pH vaginal (valores de pH < 4,5 son compatibles con CVV) y el examen en fresco microscópico del exudado vaginal (**Figura 5**), si es posible, con microscopía de contraste de fase (8,11).



Figura 5. Frotis vaginal de una paciente con candidiasis vaginal en el que se observan hifas y levaduras, probablemente, de *Candida albicans* (microscopía óptica, 400X). Brown S, CDC, <https://phil.cdc.gov/Details.aspx?pid=15675>

La microscopía permite realizar un diagnóstico presuntivo en, aproximadamente, la mitad de los casos. Se recomienda la toma de dos muestras del exudado. Una permitirá la visualización en fresco y la otra se usará para la realización del test de las aminas. La visualización en fresco de micelios o hifas permite el diagnóstico de CVV. Es destacable que la adición de KOH al 10% mejora la sensibilidad diagnóstica de la observación al microscopio porque destruye los elementos celulares

y facilita la identificación de hifas (sensibilidad 65-85%) en caso de infecciones de *C. albicans* o de levaduras, en ocasiones en racimos, en las infecciones por *C. glabrata* (11).

Si la clínica y la microscopia no son suficientemente claras o si la CVV es recurrente (**Figura 6**), se realiza un cultivo fúngico en agar glucosado de Sabouraud u otro medio de cultivo que permita la posterior identificación del hongo patógeno. Entre estas pruebas de identificación está el test del tubo germinal en suero (positivo para *C. albicans*, *Candida dubliniensis* y, ocasionalmente, *C. tropicalis*). Además, puede ser muy útil el cultivo en un medio cromógeno que permite realizar una identificación presuntiva de las principales especies de *Candida*, en base al color de las colonias fúngicas. Varios métodos bioquímicos y moleculares, como la espectrometría de masas MALDI-TOF (*Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization-Time Of Flight*) o las pruebas basadas en la amplificación de ADN mediante PCR (*Polymerase Chain Reaction*), permiten la identificación definitiva de la especie causante del cuadro clínico (8, 11-13). Cuando la CVV está causada por especies distintas o de tratarse de episodios recurrentes debe evaluarse la sensibilidad in vitro a los fármacos antifúngicos más comunes (**Figura 6**) (8,11)

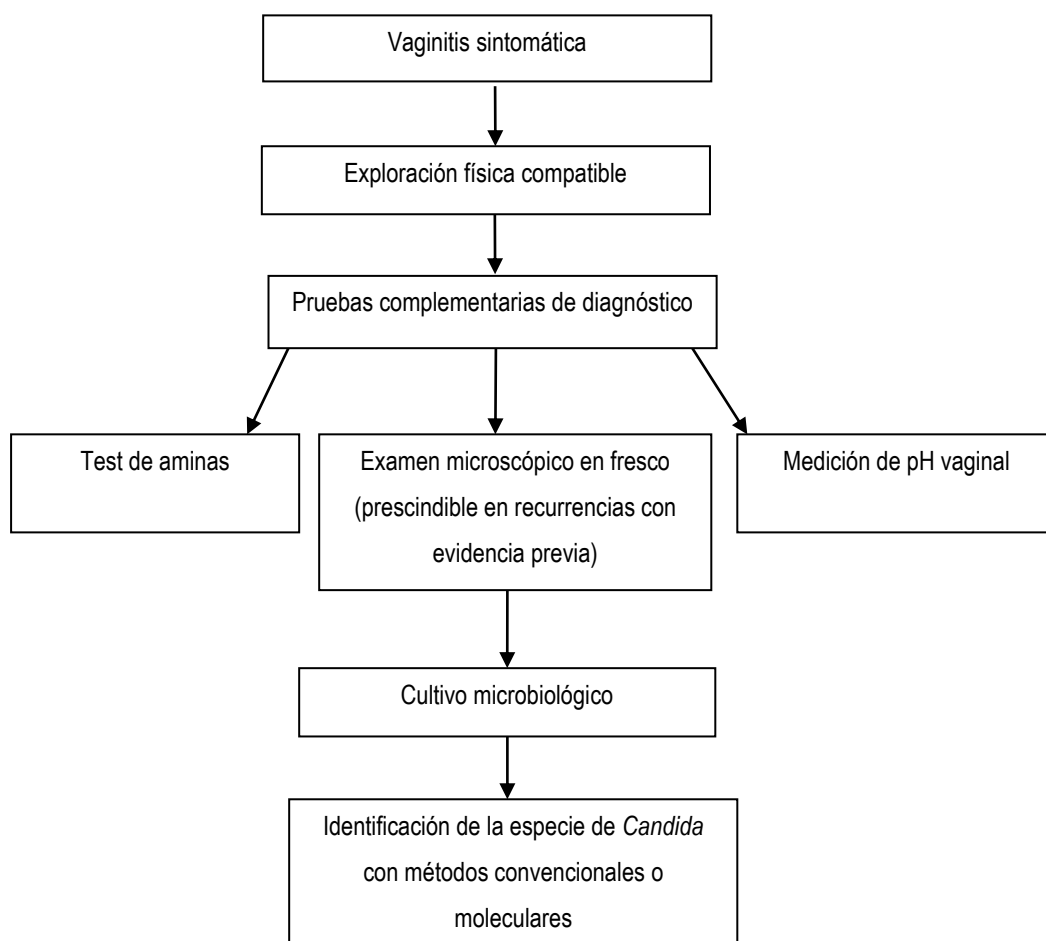


Figura 6. Algoritmo diagnóstico de la candidiasis vulvovaginal recurrente. Modificado de Cararach Tul M et al (11).

1.1.6 Tratamiento

El tratamiento de la candidiasis vaginal se basa en el uso de fármacos antifúngicos, como los polienos nistatina y anfotericina B (en aplicación tópica) y los azoles de uso tópico (miconazol, clotrimazol, econazol o tioconazol, entre otros) o sistémico por vía oral (fluconazol, itraconazol o voriconazol, entre otros). Todos los fármacos antifúngicos tienen parecida eficacia y están indicados para tratar los episodios agudos debido a que su efectividad es superior al 80% (1,8).

La CVVR precisa un abordaje terapéutico distinto. Las guías clínicas alemanas de 2015 aconsejan una terapia de supresión durante seis meses, bien con un óvulo vaginal de 500 mg de clotrimazol semanal o bien con un comprimido oral de 150 mg de fluconazol semanal (1,4). Sin embargo, la tasa de recaída es alta y su eficacia se reduce progresivamente con el tiempo (1,4). Puede ser necesario un protocolo terapéutico de cuatro fases basado en la administración de 200 mg de fluconazol oral durante un periodo de 12 meses (1,8):

- Primera fase: una dosis de 200 mg/día de fluconazol oral los días uno, tres y cinco de la primera semana.
- Segunda fase: una dosis semanal de 200 mg de fluconazol oral de dos a ocho semanas de duración. Esta fase comienza cuando la paciente está asintomática y el cultivo del exudado vaginal es negativo.
- Tercera fase: una dosis de 200 mg de fluconazol oral una vez cada dos semanas entre los meses tres y seis.
- Cuarta fase: una dosis de 200 mg de fluconazol oral mensual entre los meses siete y doce.

La guía de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas de 2016 recomienda para la CVVR realizar un tratamiento de inducción con un fármaco antifúngico tópico o 150 mg de fluconazol por vía oral semanal durante dos semanas y tratamiento de mantenimiento con 150 mg de fluconazol oral semanal durante seis meses (1,8). Esta terapia es muy efectiva, pero su eficacia se reduce progresivamente con el transcurso de los meses (1,14).

El tratamiento, sobre todo cuando no hay una respuesta óptima, debe adaptarse al agente etiológico de la CVV. Si es una especie de *Candida* distinta de *C. albicans*, esta puede ser resistente a los fármacos antifúngicos convencionales. Por ejemplo, algunos aislamientos vaginales de *C. glabrata* son resistentes al fluconazol (1). Es recomendable realizar un estudio in vitro de la sensibilidad a los fármacos antifúngicos convencionales del aislamiento de *Candida* para emplear el más adecuado. Entre las opciones terapéuticas alternativas están el empleo de ácido

bórico o nistatina de forma tópica, o de voriconazol o fluconazol por vía oral, pero este último en dosis más altas de las habituales (1, 15,16).

Los efectos adversos (náuseas, vómitos y diarrea) y el desarrollo de resistencias a los fármacos antifúngicos pueden disminuir su eficacia por lo que es necesario buscar alternativas terapéuticas. Entre estas, destaca el uso de probióticos tanto para el tratamiento como para la prevención de la CVV (17).

1.2 PROBIÓTICOS

Los probióticos son microorganismos vivos que, administrados o consumidos en las concentraciones adecuadas, resultan beneficiosos para la salud al restituir el equilibrio de la microbiota, su composición y su actividad (2,12). Los probióticos inducen cambios en la composición de la microbiota mediante el incremento de microorganismos beneficiosos y protectores para la mucosa vaginal, como las bifidobacterias y los lactobacilos, y la reducción de los patógenos tanto en modelos animales como en estudios humanos (3,18-23).

Las bacterias de los géneros *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* y, con menor frecuencia, *Enterococcus*, *Streptococcus* y el género fúngico *Saccharomyces* se emplean como probióticos (3,24). Su seguridad está determinada por su origen humano y la ausencia de genes intrínsecos y transmisibles de resistencia a los antibióticos (3,25). Además, los probióticos deben cumplir diversos requisitos funcionales, como son la tolerancia al pH ácido gástrico y al pH más alcalino de la bilis, la adherencia y colonización correctas en las superficies epiteliales y mucosas, la inmunoestimulación y la actividad antimicrobiana (17). La elección del probiótico debe individualizarse en función del microorganismo que se vaya a utilizar y la enfermedad que se quiera curar o prevenir, puesto que el efecto antimicrobiano suele ser específico de la cepa microbiana (3,25). La vía de administración puede ser oral o tópica en las infecciones vaginales, ya que ninguna de las vías ha demostrado ser superior a la otra. Algunos autores, como Gaziano et al., consideran que lo más idóneo sería el uso de una preparación farmacéutica de probióticos a base de

levaduras para el tratamiento local en diferentes nichos de la mucosa. No obstante, esta aproximación es bastante controvertida (3).

Entre los mecanismos antimicrobianos de los probióticos, destaca la competición con *Candida* y otros microorganismos patógenos por los nutrientes y los receptores de las superficies celulares, hecho que evitaría su adhesión y la posterior colonización de la mucosa vaginal. La coagregación y autoagregación de los probióticos al desarrollar una biopelícula actuaría como un revestimiento protector contra la infección. Otros de los mecanismos potencialmente implicados son la producción de biosurfactantes que interfieren en la adhesión microbiana, la liberación de metabolitos, como los ácidos láctico, acético y cáprico, o la producción de bacteriocinas y peróxido de hidrógeno (H_2O_2) que impiden el crecimiento de *Candida*. Con el uso de probióticos, se reducen la filamentación de *C. albicans* y el desarrollo de biopelículas fúngicas, que son factores importantes de virulencia. La forma de levadura de *C. albicans* es más susceptible a la fagocitosis. Los probióticos podrían afectar a la expresión de los genes asociados a la formación de biopelículas y la filamentación de *Candida*, pero los mecanismos no se conocen aún (3, 8,17,19).

La administración de probióticos junto con fármacos antifúngicos tiene un efecto sinérgico en la eliminación de *Candida* que podría aumentar la eficacia y disminuir las recidivas. Esta sinergia podría estar relacionada con un aumento de la expresión de los genes relacionados con el estrés y la reducción de la expresión de los asociados con la resistencia a los fármacos antifúngicos que incrementarían la sensibilidad de *Candida* a estos (26).

Uno de los grupos microbianos más utilizados como probióticos son los lactobacilos (**Figura 7**) (3,17). Los lactobacilos son bacilos grampositivos, aerobios facultativos o microaerófilos, que no producen esporas. In vitro, muestran actividad contra otras bacterias y hongos de la cavidad oral, tracto gastrointestinal y sistema urogenital, como son *Streptococcus mutans*, *Escherichia coli* o *Candida*. El efecto de los lactobacilos depende de la especie y es mayor contra *C. albicans* y *C. glabrata*, y menor contra *C. tropicalis* (17).

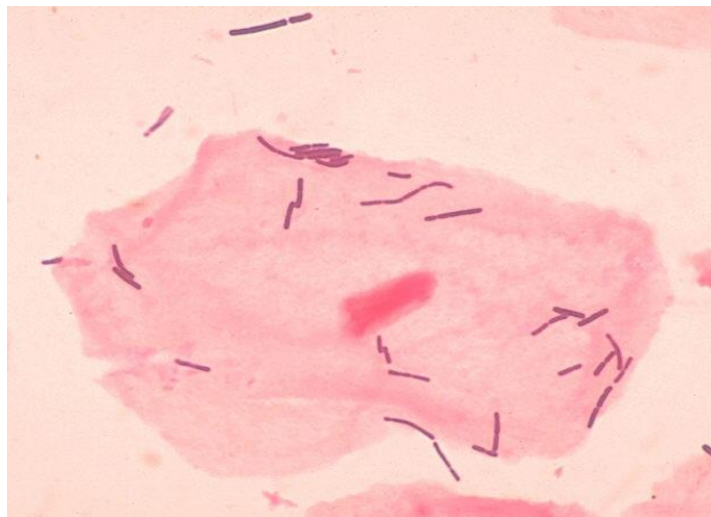


Figura 7. Frotis vaginal en el que se observan una célula epitelial escamosa vaginal y bacterias del género *Lactobacillus* (microscopía óptica, 1000X). <https://es.wikipedia.org/wiki/Lactobacillus>

También hay hongos, sobre todo levaduras del género *Saccharomyces*, que se emplean como probióticos. Entre sus ventajas destacan su resistencia a los antibióticos lo que permite su uso en pacientes que están recibiendo un tratamiento con estos fármacos. *Saccharomyces cerevisiae* es el hongo con propiedades probióticas más atractivas (**Figura 8**). La cepa CNCM I-3856 de *S. cerevisiae* suprime in vitro la filamentación de *C. albicans* mediante la inhibición de la expresión de dos importantes genes asociados al crecimiento de las hifas: *HWP1* (*Hyphal Wall Protein 1*) y *ECE1* (*Extent of Cell Elongation 1*) (3,27-31). Asimismo, inhibe la producción de las enzimas hidrolíticas Sap-2 y Sap-6, que favorecen la quimiotaxis de los leucocitos neutrófilos en el compartimento vaginal (3,26). Esto conlleva la disminución de la inflamación característica de la VVC. Además, aumenta y favorecen la actividad antimicrobiana de los leucocitos PMN mediante la hiperproducción de especies reactivas de oxígeno (ROS: *Reactive Oxygen Species*), que suele reducirse o incluso estar ausente en pacientes con CVV (3,32).



Figura 8. Blastoconidias o levaduras de *Saccharomyces cerevisiae* (microscopía óptica 900X). Hardin, CDC, <https://phil.cdc.gov/Details.aspx?pid=22980>

1.3 VACUNAS

Las vacunas serán probablemente futuras alternativas terapéuticas para la CVV. Sin embargo, ninguna vacuna está aprobada para su uso en personas, aunque dos vacunas recombinantes basadas en moléculas fúngicas implicadas en la patogenia de la infección han superado satisfactoriamente la fase 1 de ensayos clínicos. Dichas moléculas son la adhesina Als3, incorporada a alúmina como adyuvante, y la enzima Sap2 incluida en virosomas. El objetivo de ambas es desencadenar una respuesta inmunitaria en las mucosas con producción de anticuerpos IgA, que neutralice la adhesión e invasión por *Candida*. Además, la vacuna anti-Als3 se encuentra en ensayos clínicos en fase 2 (1).

2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

La CVV es una enfermedad infecciosa muy frecuente. La forma aguda es leve pero causa importantes molestias e incapacidad. Algunas pacientes padecen más de un episodio de candidiasis y alrededor del 5% padecen CVVR que disminuye de forma importante su calidad de vida. Estas CVVR plantean un reto terapéutico y preventivo importante porque el tratamiento antifúngico convencional no elimina las frecuentes recidivas en estas mujeres. Entre las alternativas terapéuticas está la utilización de probióticos, bien en solitario o en un tratamiento combinado con fármacos antifúngicos, como herramientas curativas o preventivas de las CVV. La hipótesis de este Trabajo de Fin de Grado sería que los probióticos son útiles en el tratamiento y la prevención de las CVV.

El objetivo principal ha sido revisar los ensayos clínicos realizados para valorar la utilidad terapéutica y profiláctica de los probióticos en las CVV. Para alcanzar este objetivo principal, se han planteado los siguientes objetivos secundarios:

- 1) Realizar una revisión bibliográfica sistemática de los ensayos clínicos de tratamiento y prevención de la CVV con probióticos.
- 2) Evaluar la eficacia clínica del uso de probióticos en el tratamiento y prevención de las CVVA.
- 3) Valorar la eficacia clínica del uso de probióticos en el tratamiento y prevención de las CVVR.

3. METODOLOGÍA

3.1 FUENTES DE INFORMACIÓN Y ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se ha realizado una búsqueda bibliográfica, representada mediante un diagrama PRISMA, en las bases de datos PubMed, Scopus y Web of Science, seleccionando aquellos artículos publicados sobre ensayos clínicos con probióticos empleados en el tratamiento o prevención de la CVV desde 2010 hasta 2020 en inglés o español. La estrategia de búsqueda se ha basado en la combinación de las siguientes palabras clave: “*Candida* AND vagin* AND *Lactobacillus*”, “*Candida* AND vagin* AND *Saccharomyces*” y “*Candida* AND vagin* AND probiotics”. Inicialmente, se recuperaron 669 estudios, de los cuales se descartaron 242 trabajos que estaban repetidos en dos a tres bases de las bases utilizadas para la búsqueda.

Entre los criterios de inclusión figuraban que se tratara de ensayos clínicos, estudios tanto prospectivos como retrospectivos, realizados en mujeres premenopáusicas sanas o diagnosticadas de CVV y publicados entre 2010 y 2020. Los criterios de exclusión fueron que se trataran de estudios *in vitro*, experimentos en animales o ensayos clínicos con mujeres postmenopáusicas, embarazadas o con infecciones por el VIH en un idioma distinto al inglés o al español. Además, se excluyeron aquellos estudios que no estaban relacionados con la pregunta PICO.

Los criterios de exclusión fueron que se trataran de estudios *in vitro*, experimentos en animales o ensayos clínicos con mujeres postmenopáusicas, embarazadas o con infecciones por el VIH en un idioma distinto al inglés o al español. Además, se excluyeron aquellos estudios que no estaban relacionados con la pregunta PICO.

3.2 CRITERIO DE ELECCIÓN

El criterio de elección se estableció mediante la pregunta PICO ¿Son los probióticos útiles en el tratamiento y la prevención de las candidiasis vaginales o vaginitis candidiásicas? (**Tabla 2**).

La pregunta de investigación se centró en mujeres premenopáusicas tanto con CVV como sin CVV (Población) a las que se les administraron probióticos por vía vaginal u oral en combinación coadyuvante con fármacos antifúngicos o en monoterapia para el tratamiento o la prevención de las CVV (Intervención). Se compararon a estas mujeres con pacientes que no los recibieron (Comparación) con el fin de determinar la utilidad de los probióticos en el tratamiento y la prevención de la CVV (Resultado).

Tabla 2. Pregunta PICO. ¿Son útiles los probióticos en el tratamiento y la prevención de las CVV?

P (Población/Pacientes)	Mujeres premenopáusicas con diagnóstico de CVV y/o mujeres premenopáusicas sin CVV
I (Intervención)	Administración de probióticos por vía vaginal u oral en combinación coadyuvante con fármacos antifúngicos o en monoterapia para el tratamiento o la prevención de las CVV
C (Comparación)	Pacientes que toman probióticos (grupo intervención) versus pacientes que no los toman (grupo control)
O (Resultados)	Determinación de la eficacia de los probióticos en el tratamiento y la prevención de las CVV

3.3 DESARROLLO DE LA BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

Tras aplicar los criterios de inclusión, exclusión y elección de los 427 estudios seleccionados, finalmente se evaluaron 21 publicaciones (**Figura 9**). Entre los 21 estudios seleccionados, 14 se trataban de estudios prospectivos de tratamiento con probióticos de las CVV (**Anexo 1 Tabla A1**), dos de estudios retrospectivos de tratamiento con probióticos (**Anexo 2 Tabla A2**) y cinco de estudios prospectivos de prevención de las CVV con probióticos (**Anexo 3 Tabla A3**). El 90,5% de los estudios incluidos en la revisión sistemática se centran en *Lactobacillus* y solo el 9,5% estudian otros microorganismos (**Figura 10**).

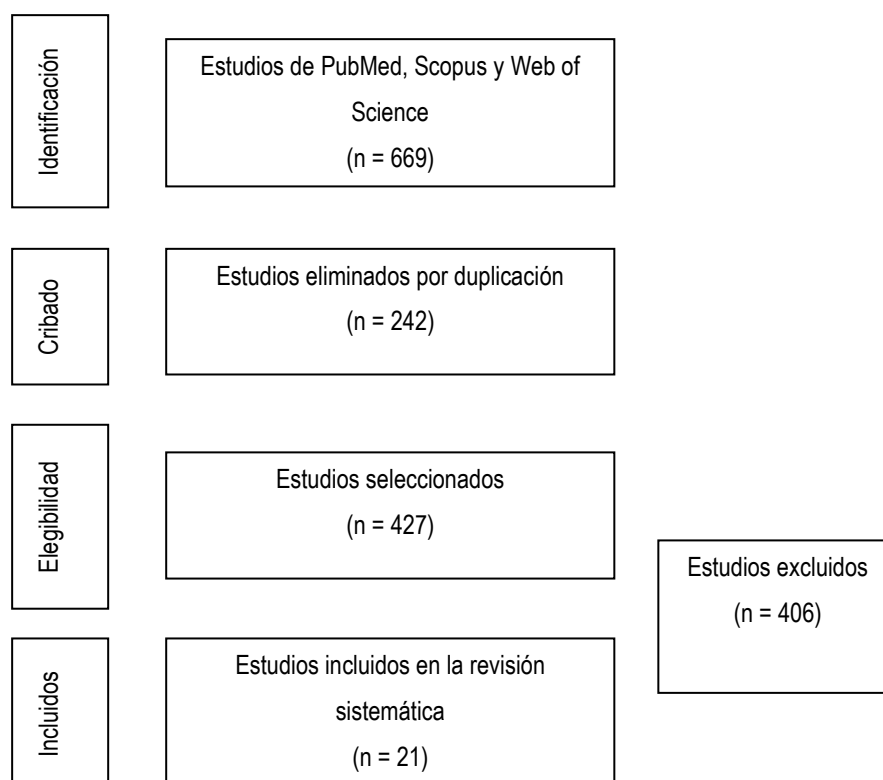


Figura 9. Diagrama PRISMA de la búsqueda bibliográfica realizada.

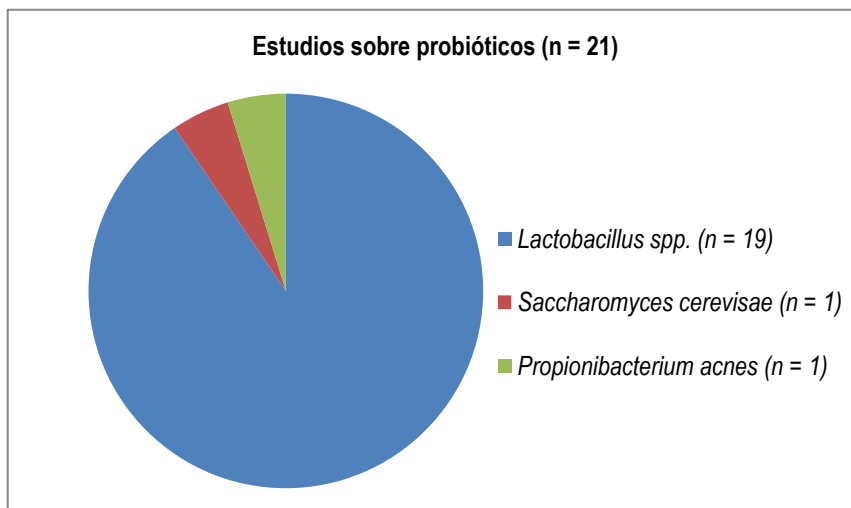


Figura 10. Microorganismos más utilizados en ensayos clínicos con probióticos. El 90,5% de los estudios incluidos en la revisión sistemática se centran en *Lactobacillus* y solo el 9,5% estudian otros microorganismos.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Las CVV son un reto médico importante, tanto por la elevada frecuencia de los episodios como por su pronóstico en el caso de la CVVR. Además de las frecuentes recurrencias de la CVV, la aparición de resistencia a los fármacos antifúngicos de uso habitual en su tratamiento, hacen necesaria la aplicación de opciones terapéuticas alternativas. Entre las alternativas figuran los probióticos que podrían ser útiles en el tratamiento, potenciar el efecto de los tratamientos convencionales con fármacos antifúngicos o prevenir el desarrollo de la enfermedad.

Los lactobacilos son los probióticos empleados en la mayoría de los ensayos clínicos, sobre todo, porque el género *Lactobacillus* constituye el 90% de la población bacteriana de la microbiota vaginal de las mujeres premenopáusicas sin infecciones vaginales. Este equilibrio de la población microbiana está alterado, observándose una disbiosis en aquellas mujeres con infección candidiásica (3,18-23,33-45).

La eficacia de los probióticos no está condicionada por la vía de administración. Sin embargo, la vía vaginal es la más empleada para la administración de *Lactobacillus*

fermentum (21,33,45), *Lactobacillus gasseri* (20,21) y *Lactobacillus pentosus* (37,39) y la vía oral es de elección para el aporte de *Bifidobacterium* (36,43). *Lactobacillus rhamnosus* (18,20-22,34,35,37,39,42-44), *Lactobacillus acidophilus* (18,33-36,43,45) y *Lactobacillus plantarum* (19,23,37-39,40,43) se administran indistintamente por ambas vías. Debemos señalar que la vía oral se ha asociado con un mejor cumplimiento del tratamiento y una actividad antimicrobiana intestinal más temprana (46).

4.1 CANDIDIASIS VULVOVAGINAL AGUDA (CVVA)

Varios estudios con pacientes con CVVA muestran que la sintomatología clínica mejora tras la administración de diversas cepas de *L. acidophilus* y *L. rhamnosus* por vía oral (18) o vaginal (33,37,39). El consumo de probióticos que contienen estas especies de lactobacilos se ha asociado a la resolución tanto de los episodios agudos de CVV (18, 33,37) como de las recurrencias (33).

Russo et al. observaron que la ingesta del probiótico *Respecta*® constituido por una combinación de *L. acidophilus* GLA-14 y *L. rhamnosus* HN001 con lactoferrina, durante 15 días permitió la colonización vaginal por ambas cepas en pacientes con CVV aguda. Hubo una mejoría general de la sintomatología de las 20 mujeres que tomaron el probiótico, especialmente, del prurito (14 mujeres al inicio -70%- y tres al completar el estudio -85%-) y la secreción vaginal (16 mujeres al principio inicio -80%- y cuatro más al completar el estudio -100%-). Estos resultados fueron estadísticamente significativos ($p < 0,001$) tanto al comparar los resultados iniciales con los obtenidos al finalizar el tratamiento, como en la comparación con el grupo control que tomaba un placebo. Además, la colonización vaginal por lactobacilos mejoró significativamente tras la administración del probiótico en comparación con el placebo ($p < 0,001$). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en los valores de pH vaginal entre el comienzo y el final del estudio, que fue menor de 4,5 en ambos grupos (18).

En el ensayo clínico de Vicariotto et al., la administración de comprimidos vaginales efervescentes de liberación lenta *ActiCand 30*®, compuestos por *L. fermentum* LF10 y *L. acidophilus* LA02, resolvió los síntomas de CVV de 26 de las 30 mujeres del grupo de intervención (86,6%; $p < 0,001$) después de 28 días. Al final del segundo mes, en el día 56, solamente tres de 26 pacientes (11,5%, $p = 0,083$) sufrieron recidivas. El efecto barrera a largo plazo del producto con probióticos podía estar relacionado con esta disminución de las recidivas (33).

En el estudio de Donders et al., el uso de un producto intravaginal compuesto por *L. plantarum* YUN-V2.0, *L. pentosus* YUN-V1.0 y *L. rhamnosus* YUN-S1.0 durante diez días consecutivos se relacionaba con la curación de nueve de 20 mujeres (45%) con CVVA. Estas pacientes no necesitaron recibir un tratamiento de rescate con 200 mg de fluconazol oral (tres veces diarias en días alternos durante cada semana) durante los 28 días de duración del estudio. Las otras 11 pacientes (55%) con sintomatología recibieron el tratamiento de rescate entre el día cinco y el 24 tras comenzar a usar el gel probiótico. Ocho de estas 11 pacientes (73%) recibieron 150 mg/día de fluconazol antes del día 9. A pesar de que ni la diferencia de edad ni la diferencia en los antecedentes de infecciones vaginales fueron estadísticamente significativas, las 11 mujeres que recibieron el tratamiento con fluconazol eran ligeramente más mayores ($42,4 \pm 9,9$ años) que las nueve que no recibieron fluconazol ($35,5 \pm 12,6$ años, $p = 0,18$) y habían padecido un número mayor de infecciones vaginales ($6,2 \pm 6,2$ infecciones) que las que no recibieron fluconazol ($3,4 \pm 5,3$ infecciones, $p = 0,13$), sobre todo CVV ($6,0 \pm 6,3$ infecciones frente a $3,3 \pm 5,2$ infecciones, $p = 0,16$). Todas las mujeres que requirieron la terapia de rescate tenían antecedentes de CVV en comparación con cinco de las nueve (55%) de las que no necesitaron el tratamiento con fluconazol ($p = 0,023$). Aunque la puntuación de los síntomas clínicos mejoró en el grupo que no precisó medicación de rescate (media de 6,4 en la inclusión – media de 0,9 en la última visita de control), en tres de las nueve participantes (33%), *Candida* persistía en los exámenes microscópicos realizados en las visitas de control de siete y 14 días y, en dos pacientes (22%), seguía presente en la última visita después de 28 días (37).

En el estudio de Donders et al., las mujeres que no necesitaron terapia de rescate con fluconazol tenían grados lactobacilares (GLB) más bajos (más morfotipos lactobacilares presentes), que se mantuvieron constantes durante todas las visitas del estudio ($p = 0,37$). Además, los GLB fueron normales en ocho de estas nueve mujeres que no necesitaron terapia de rescate (89%) y en siete de las once (64%) pacientes del grupo que recibió el tratamiento con fluconazol ($p = 0,09$). Se observaron más leucocitos en los frotis vaginales en el momento de la inclusión en el grupo de las mujeres que no tomaron tratamiento de rescate con fluconazol que en los de las mujeres que necesitaron terapia de rescate ($1,8 \pm 0,4 \times 10^9$ células/ml frente a $1,3 \pm 0,77 \times 10^9$ células/ml, $p = 0,05$). A pesar de no ser estadísticamente significativo, el número de leucocitos en el frotis vaginal disminuyó en las mujeres que no necesitaron terapia de rescate ($p = 0,13$). En las mujeres que necesitaron el tratamiento con fluconazol, el número de leucocitos se incrementó y, posteriormente, con el tratamiento antifúngico se normalizó (0 a 5 leucocitos por campo) ($p = 0,29$) (37).

En el estudio de Oerlemans et al., el uso del gel vaginal con *L. plantarum* WCFS1, *L. pentosus* KCA1 y *L. rhamnosus* GG durante diez días en 20 pacientes con CVVA permitió restituir la microbiota vaginal (39). Durante el seguimiento de cuatro semanas, la sintomatología mejoró en nueve de las 20 pacientes (45%) que no necesitaron recibir la terapia de rescate con fluconazol (200 mg diarios durante cinco a 24 días). El microbioma se analizó a lo largo de cuatro visitas (día cero (correspondiente a la ingesta), día siete, día 14 y día 28). Los resultados de la qPCR (*quantitative Polymerase Chain Reaction*) mostraron que, en general, las concentraciones de hongos fueron significativamente más bajas para las visitas tres ($7,4 \times 10^3$ unidades formadoras de colonias -UFC-/ml) y cuatro ($5,7 \times 10^2$ UFC/ml, $p = 0,005$) en comparación con la visita uno ($1,1 \times 10^5$ UFC/ml; $p = 0,0002$) y con la visita dos (media = $3,8 \times 10^4$ UFC/ml; $p = 0,0009$). No aumentaron significativamente las concentraciones totales de lactobacilos entre la primera visita ($4,5 \times 10^8$ UFC/ml) y la segunda ($6,1 \times 10^8$ UFC/ml). Cabe destacar que las concentraciones de lactobacilos eran significativamente menores en las visitas tres ($2,1 \times 10^8$ UFC/ml, visita dos frente a tres: $p = 0,034$) y cuatro ($1,9 \times 10^8$ UFC/ml, visita dos frente a cuatro: $p = 0,004$) (39). Se observó que la totalidad de las mujeres

que requirieron la terapia de rescate con fluconazol (11 de las 20) presentaron al comienzo del estudio una mayor carga de hongos y lactobacilos en los cultivos vaginales que las mujeres que no recibieron fluconazol. No obstante, las diferencias no fueron estadísticamente significativas en cada visita, debido a las grandes variaciones dentro de ambos grupos y a la falta de poder estadístico (valores p entre 0,22 y 1) (39). Sin embargo, la diferencia de concentración de lactobacilos entre la primera y la última visita fue estadísticamente significativa entre ambos grupos ($p = 0,03$), pues la disminución de la concentración de lactobacilos en el grupo tratado con fluconazol fue mayor en comparación con el grupo que no requirió terapia de rescate. El tratamiento con fluconazol redujo el número de lactobacilos endógenos. En 15 de las 19 participantes (78,9%), el lactobacilo que dominaba la comunidad bacteriana antes del tratamiento (primera visita) también era dominante 28 días después del tratamiento (cuarta visita), que indicaba que los lactobacilos del gel tenían un efecto temporal sobre la microbiota vaginal. Una muestra de la visita cuarta no se pudo analizar debido a una profundidad de secuenciación insuficiente. Es destacable que dos mujeres terminaron el estudio con un *Lactobacillus* dominante diferente al del inicio del estudio y otras dos mujeres presentaban perfiles de comunidad bacteriana no dominados por *Lactobacillus* en las visitas primera o cuarta (39).

Propionibacterium acnes es otra bacteria que también actúa como probiótico. Melis et al. (47) observaron que la aplicación del gel vaginal *Immunovag*®, con este bacilo grampositivo anaerobio, ácido hialurónico y policarbófilo, a 60 mujeres con CVVA durante cinco días producía la desaparición de la sintomatología en un número significativo de ellas ($p < 0,02$ frente al pretratamiento). Asimismo, la intensidad de la clínica se redujo significativamente ($p < 0,0002$) en el caso de las mujeres que continuaban padeciendo una infección sintomática.

Kovachev et al. describieron que la aplicación de un probiótico vaginal que contenía *L. acidophilus*, *L. rhamnosus*, *Streptococcus thermophilus* y *Lactobacillus delbrueckii* subespecie *bulgaricus*, después del quinto día de tratamiento con una única dosis de 150 mg de fluconazol oral y 500 mg de fenticonazol vaginal, disminuía los síntomas en 79 de las 209 de las pacientes con CVVA (20,1%),

producía cambios en el tejido vaginal en 193 (94,6%) y la disminución del flujo vaginal en 137 (98,5%). Además, el tratamiento fue bien tolerado sin efectos secundarios graves. De las 207 mujeres del grupo control tratadas solo con azoles, 165 (79,7%) persistieron sintomáticas y se obtuvieron cultivos positivos de *C. albicans* resistente a los azoles de 62 pacientes (30%) (34).

Davar et al. observaron que la toma de comprimidos orales *Pro-Digest*® compuestos por *L. acidophilus*, *Bifidobacterium bifidum* y *Bifidobacterium longum*, dos veces diarias durante diez días tras el tratamiento con una única dosis de 150 mg/día de fluconazol oral aumentaba su eficacia y prevenía las recidivas (**Tabla 3**). En el grupo tratado con el probiótico, tan solo se observaron dos recidivas en las 28 pacientes (7,2%) durante los seis meses de seguimiento mientras que 11 de las 28 del grupo placebo sufrieron recidivas (35,5%). Aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas entre ambos grupos cuando se valoraba cada mes de seguimiento del estudio, a los seis meses de finalizado el tratamiento, la diferencia entre la tasa de recurrencia en ambos grupos era significativa ($p = 0,01$; OR = 0,14; IC del 95 % (0,028-0,7) (36).

Tabla 3. Recidivas observadas durante el tratamiento con *Pro-Digest*® de pacientes con CVV (36).

Seguimiento	Recidivas	
	Grupo que recibía el probiótico (n = 28)	Grupo que recibía placebo (n = 31)
Mes 1	0	2 (6,5%)
Mes 2	0	3 (9,6%)
Mes 3	0	2 (6,5%)
Mes 4	0	0
Mes 5	1 (3,6%)	0
Mes 6	1 (3,6%)	4 (12,9%)

Ehrström et al. han descrito que la suplementación dos veces diarias durante cinco días consecutivos con cápsulas vaginales *Capsugel*® que contienen *L. gasseri* LN40, *L. fermentum* LN99, *L. rhamnosus* LN113 y *Pediococcus acidilactici* LN2, después del tratamiento convencional de la CVVA posibilitaba la colonización vaginal con una o más cepas LN del probiótico en 23 de las 26 mujeres (88%) del grupo de intervención ($p < 0,0001$) entre el segundo y el tercer día de tratamiento (**Tabla 4**).

Después de la primera menstruación, al menos una de las cuatro cepas de LN colonizaron la vagina de 11 de 25 mujeres (44%) del grupo de intervención. Tras seis meses, tres de 22 pacientes (14%) continuaban colonizadas por *L. gasseri* LN40 (21).

Además, las cápsulas produjeron una disminución estadísticamente significativa del flujo en el grupo de intervención después de la suplementación con probióticos ($p = 0,03$) después de la segunda menstruación ($p = 0,04$) en comparación con el grupo placebo. Sin embargo, no hubo diferencias entre las mujeres colonizadas y las no colonizadas en el pH vaginal, los síntomas vulvovaginales o la tasa de curación (21).

Tabla 4. Colonización vaginal con cepas LN tras la suplementación con probiótico. Modificado de Ehrström S et al. (21).

Cepa que colonizaba la vagina	Nº de pacientes colonizadas / Nº de pacientes que recibieron Capsugel® (%)				
	LN40	LN99	LN113	LN23	Cualquiera
Antes de Capsugel® (día 0)	0/28 (0%)	0/28 (0%)	0/28 (0%)	0/28 (0%)	0/28 (0%)
2-3 días después	20/26 (77%)	12/26 (46%)	6/26 (23%)	10/26 (38%)	23/26 (88%)
Después de la primera menstruación	8/25 (32%)	6/25 (24%)	1/25 (4%)	1/25 (0%)	11/25 (44%)
6 meses después	3/22 (14%)	0/22 (0%)	0/22 (0%)	0/22 (0%)	3/22 (14%)

Azima et al. describieron que el grupo de 28 mujeres con CVVA tratado con cápsulas vaginales con *L. rhamnosus* dos veces al día durante una semana tras el tratamiento con una sola dosis de 500 mg de clotrimazol vaginal presentó un aumento de la colonización con lactobacilos. No obstante, no se encontraron diferencias significativas en la población de lactobacilos entre el grupo que recibió el probiótico y el grupo placebo ($n = 30$) ni entre dos y cinco días antes ni un mes después de tomar las cápsulas ($p = 0,255$). El cambio del pH vaginal tampoco fue significativo entre los dos grupos durante los diferentes periodos ($p = 0,480$) (22).

Palacios et al. evaluaron el tratamiento con comprimidos vaginales con *L. plantarum* I1001 después de una dosis única de 500 mg de clotrimazol en 33 mujeres con CVVA. Observaron que el tratamiento probiótico se asoció con una disminución a $0,45 \pm 0,72$ episodios frente a $1,14 \pm 0,65$ episodios por trimestre que se habían observados durante los 12 meses previos al estudio (disminución del 59 %, $p = 0,001$), una reducción del riesgo de recidiva sintomática en los tres meses siguientes a una CVVA en la cohorte con tratamiento probiótico, así como a una reducción de la CVVR durante los seis meses de seguimiento. Sin embargo, esta diferencia no se observó en las 22 mujeres de la cohorte que sólo recibió clotrimazol: $0,67 \pm 0,62$ episodios frente a $0,88 \pm 0,47$ episodios por trimestre ($p = 0,1$). El tratamiento probiótico parecía aumentar la eficacia del tratamiento antifúngico. La administración de *L. plantarum* I1001 implicó una reducción de tres veces el riesgo ajustado de recurrencia (HR [95 %CI]: 0,30 [0,10-0,91]; $p = 0,033$). Además, se observó una mayor recurrencia acumulada en los casos que, antes del comienzo del estudio de cohortes, habían tomado antibióticos (HR [IC 95 %]: 10,46 [2,18-50,12]; $p = 0,003$) (38).

El estudio retrospectivo de De Seta et al. resaltaba que el consumo de cápsulas vaginales con *L. plantarum* P17630, administradas una vez diaria durante seis días y una vez a la semana durante cuatro semanas tras finalizar el tratamiento con 500 mg de clotrimazol tópico vaginal al 2% al acostarse durante tres días, restauraba el equilibrio de la microbiota vaginal en 89 mujeres con CVVA y reducía la sintomatología. Esta cepa de *L. plantarum* se asoció a un aumento estadísticamente significativo de la población de lactobacilos ($p < 0,001$) en 32 de 40 mujeres (80%)

del grupo tratado con el probiótico. Además, 36 de 40 mujeres (90%) notificaron una mejora subjetiva de sus síntomas, como el ardor o el prurito vaginal ($p < 0,03$). Por su parte, 16 de 40 mujeres (40%) del grupo control también presentó un incremento significativo de los valores de lactobacilos ($p < 0,001$) y 27 de 40 mujeres (67,5%) manifestaron una mejora subjetiva de la sintomatología ($p < 0,03$). En el grupo de control, se constató un aumento de la recurrencia de la infección a los tres meses que no era estadísticamente significativo. Sin embargo, sí que se observó un incremento significativo del número de mujeres con un valor de pH vaginal ≥ 5 (23).

4.2 CANDIDIASIS VULVOVAGINAL RECURRENTE (CVVR)

La disbiosis de la microbiota vaginal es uno de los principales factores predisponentes de la CVVR. La suplementación con lactobacilos ha logrado el incremento de la población de este género bacteriano (19), ha favorecido la acidificación del pH que evita que los patógenos colonicen la vagina (41) y ha reducido los signos y síntomas de la CVV (19,40,41). Además, se ha observado una disminución de las recurrencias (35,45).

Los probióticos tanto aplicados por vía vaginal (34,38) como ingeridos (36) son capaces de potenciar el efecto de los fármacos antifúngicos e incluso evitar las recurrencias (36, 38). La suplementación con probióticos después del tratamiento convencional de la CVV permite la colonización de la mucosa vaginal y, por tanto, favorece la recuperación del equilibrio de la microbiota vaginal (21-23). Además de ser eficaz en la resolución de la CVVA (33), la asociación de las cepas *L. fermentum* LF10 y *L. acidophilus* LA02 ha demostrado eficacia en la CVVR (45).

En el estudio de Cianci et al. la administración de las cápsulas vaginales de *Gynocanesflor*®, compuestas por *L. plantarum* P17630, se asoció con la modificación significativa de la presencia y/ o la intensidad de los síntomas en el grupo de mujeres con infecciones vaginales recurrentes tratado con este probiótico en comparación con el grupo de mujeres no tratadas ($p < 0,001$). Sin embargo, el hallazgo no fue estadísticamente significativo, posiblemente por la tasa de infección

inferior a la esperada en la población y, en consecuencia, a la potencia limitada del estudio. Por tanto, no se puede concluir que *L. plantarum* administrado durante cuatro meses reduzca el riesgo de infección en mujeres con infección vaginal o genitourinaria recurrente o después de un tratamiento sistémico con antibióticos de una infección bacteriana de las vías respiratorias (40).

Vladareanu et al. han descrito que, después del primer ciclo terapéutico oral de 15 días con *L. plantarum* P17630, hubo un incremento significativo del número de mujeres (27 de las 55 mujeres del grupo con probiótico, 48,4%, $p = 0,00001$) con grado lactobacilar I (-GLB-): microbiota normal con presencia de numerosos lactobacilos pleomorfos y ausencia de otras bacterias. Tras tres ciclos de tratamiento con probiótico, en el día 90, el porcentaje de participantes con una microbiota compuesta por lactobacilos pleomorfos resultó ser significativamente superior al valor inicial después del primer ciclo (26 de las 55 mujeres del grupo probiótico, 41,9% $p = 0,001$). Respecto a los porcentajes de mujeres con GLB IIa (microbiota poco alterada: mixta con predominio de lactobacilos), GLB IIb (microbiota moderadamente alterada: mixta con disminución de lactobacilos y aumento de otras bacterias) y GLB III (microbiota gravemente alterada: disminución o ausencia de lactobacilos y sobrecrecimiento de otras bacterias), disminuyeron en los días 45 y 90. No hubo diferencias significativas en el GLB determinado al comienzo y el de los días 45 y 90 en el grupo placebo. El tratamiento oral con *L. plantarum* P17630 demostró superioridad frente al placebo en la mejora del eritema, el edema y los síntomas de la CVVR y también redujo significativamente la intensidad inflamatoria en los días 45 ($p = 0,002$) y 90 ($p = 0,001$) (19).

Yue et al. incluyeron en su estudio a 400 mujeres con CVVR (grupo de casos) y 400 mujeres sanas (grupo control). Después de tratar al grupo de pacientes con CVVR con 150 mg de fluconazol oral una vez al día durante siete días, miconazol vaginal al 2% durante una semana y cápsulas vaginales que contenían 0,25 g por cápsula de *Lactobacillus* durante 10 días, se hizo un seguimiento durante cuatro semanas. Si durante el seguimiento la CVVR desaparecía y reaparecía, las pacientes recurrentes pasaban a formar parte del segundo grupo de casos y los pacientes sin recurrencia

tras el primer tratamiento constituían el segundo grupo control. Se aplicó el mismo procedimiento después del segundo, tercer y cuarto tratamiento (**Tabla 5**) (41).

Tabla 5. Seguimiento de las pacientes con CVVR tras los tratamientos con cápsulas vaginales de *Lactobacillus* (41).

	Curación (nº de pacientes)	Recurrencia (nº de pacientes)
Primer tratamiento	188	212
Segundo tratamiento	92	120
Tercer tratamiento	50	70
Cuarto tratamiento	34	36

Se observó que la edad media de los grupos de casos 1, 3 y 4 fue significativamente inferior a la del grupo control correspondiente (**Tabla 6**). Según el estudio, las mujeres más jóvenes fueron más propensas a padecer CVVR y tuvieron más tendencia a sufrir recurrencias. No obstante, esto podría ser un sesgo de selección relacionado con los criterios de inclusión y exclusión (41).

Tabla 6. Diferencias de edad entre las pacientes con CVVR y el grupo control (41).

Grupos de pacientes	Pacientes con CVVR (Años)	Grupo control (Años)
Grupo 1 (p = 0,007)	32,35 ± 7,90	34,63 ± 7,89
Grupo 2 (p = 0,1)	32,07 ± 7,02	33,75 ± 6,94
Grupo 3 (p = 0,038)	31 ± 6,77	33,67 ± 6,14
Grupo 4 (p = 0,005)	29,29 ± 5,13	33,42 ± 6,05
Grupo 5 (p = 0,44)	29 ± 4,90	30,38 ± 5,37

En los distintos estadios de la enfermedad, la densidad bacteriana de los grupos de casos y sus correspondientes grupos de control no presentaron diferencias significativas (**Tabla 7**). Aunque la disminución de lactobacilos en todos los grupos de casos de CVVR no fue estadísticamente significativa (**Tabla 8**), los valores de lactobacilos fueron inferiores a los de los grupos control. El valor del pH y su variabilidad en cada etapa de la CVVR solo fueron estadísticamente significativos en el grupo 5 (**Tabla 9**), pero en todos los grupos de casos los pH fueron superiores a $4,5 \pm 0,37$ y más altos que el valor normal del pH vaginal (3,5-4,5). Los valores medios de pH de todos los grupos de control fueron inferiores (**Tabla 9**) a los de todos los grupos de casos de CVVR. Por tanto, la administración de lactobacilos favorecía la acidificación del pH que evita que los microorganismos patógenos colonicen la vagina (41).

El valor del pH y su variabilidad en cada etapa de la CVVR solo fueron estadísticamente significativos en el grupo 5 (**Tabla 9**), pero en todos los grupos de casos los pH fueron superiores a $4,5 \pm 0,37$ y más altos que el valor normal del pH vaginal (3,5-4,5). Los valores medios de pH de todos los grupos de control fueron inferiores (**Tabla 9**) a los de todos los grupos de casos de CVVR. Por tanto, la administración de lactobacilos favorecía la acidificación del pH que evita que los microorganismos patógenos colonicen la vagina (41).

Tabla 7. Diferencias de densidad bacteriana entre las pacientes con CVVR y el grupo control (41).

Grupos de pacientes	Pacientes con CVVR (UFC/ml)	Grupo control (UFC/ml)
Grupo 1 (p = 0,132)	$2,99 \pm 0,44$	$2,05 \pm 0,48$
Grupo 2 (p = 0,76)	$2,41 \pm 0,93$	$2,45 \pm 1,01$
Grupo 3 (p = 0,565)	$2,52 \pm 0,70$	$2,43 \pm 0,75$
Grupo 4 (p = 0,338)	$2,37 \pm 0,73$	$2,19 \pm 0,69$
Grupo 5 (p = 0,351)	$2,44 \pm 0,92$	$2,69 \pm 0,48$

Tabla 8. Diferencias de *Lactobacillus* entre las pacientes con CVVR y el grupo control (41).

Grupos de pacientes	Pacientes con CVVR (UFC/ml)	Grupo control (UFC/ml)
Grupo 1 (p = 0)	2,47 ± 1,13	3,43 ± 0,72
Grupo 2 (p = 0,13)	2,50 ± 1,08	2,73 ± 1,09
Grupo 3 (p = 0,353)	2,67 ± 0,88	2,41 ± 0,69
Grupo 4 (p = 0, 0,469)	2,31 ± 0,87	2,46 ± 0,65
Grupo 5 (p = 0,699)	2,22 ± 0,81	2,31 ± 0,48

Tabla 9. Diferencias de pH y su variabilidad entre las pacientes con CVVR y el grupo control (41).

Grupos de pacientes	Pacientes con CVVR (pH)	Grupo control (pH)
Grupo 1 (p = 0,251)	4,62 ± 0,44	4,47 ± 0,43
Grupo 2 (p = 0,938)	4,61 ± 0,44	4,60 ± 0,58
Grupo 3 (p = 0,165)	4,61 ± 0,37	4,50 ± 0,32
Grupo 4 (p = 0,397)	4,55 ± 0,43	4,44 ± 0,42
Grupo 5 (p = 0,011)	4,65 ± 0,49	4,22 ± 0,24

En el estudio de Pendharkar et al., *L. rhamnosus* DSM 14870 y *L. gasseri* DSM 14869, dos de los componentes de las cápsulas vaginales *EcoVag*®, fueron aislados de ocho de las nueve mujeres con CVVR del grupo que recibió 150 mg/día de fluconazol y *EcoVag*® (89%) en algún momento del estudio. No obstante, la microbiota vaginal estaba dominada por cepas de *Lactobacillus* diferentes a los incluidos en *EcoVag*®. Se aislaron lactobacilos en nueve de cada 10 pacientes con CVVR que solo se trataron con fluconazol. Aunque la proporción de muestras positivas para *Lactobacillus crispatus* fue significativamente mayor en las participantes con CVV, ya eran positivas para *L. crispatus* al inicio del estudio (20).

Las tasas de curación a los seis y 12 meses de la CVVR (**Figura 11**) fueron del 100% y del 89% ($n = 8/9$) en el grupo que recibió fluconazol y *EcoVag*®. Por su parte, la tasa de curación a los seis meses fue del 100 % en las que sólo recibieron fluconazol. No obstante, a los 12 meses la tasa de curación fue del 70%, porque tres de las diez pacientes sufrieron una recaída antes de finalizar el primer año de seguimiento. Estas mujeres recibieron un nuevo curso de tratamiento con 150 mg/día de fluconazol más *EcoVag*®. Por consiguiente, la tasa de curación a los 12 meses fue ligeramente superior en las mujeres que recibieron fluconazol y *EcoVag*® (ocho de nueve mujeres, 89%) que en las que sólo recibieron fluconazol (6 de 9 mujeres, 70%, $p = 0,582$). En definitiva, los autores no encontraron una asociación entre la curación de la CVVR y el aislamiento de cepas de *EcoVag*® u otros lactobacilos (20).

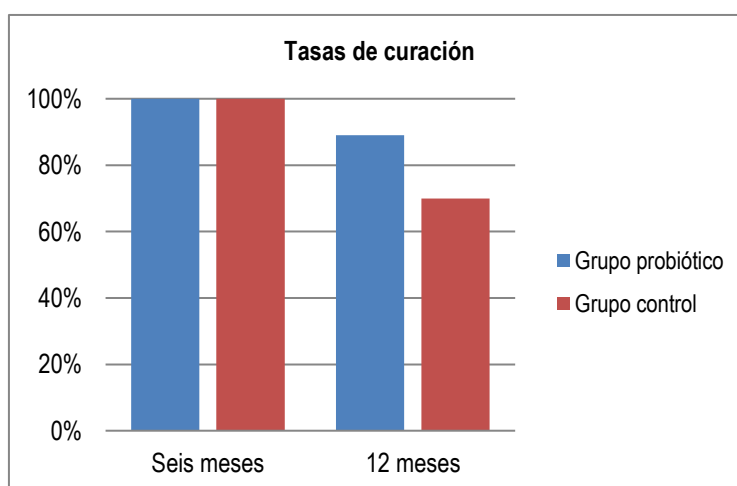


Figura 11. Tasas de curación en pacientes con CVVR tratadas con fluconazol y probióticos o solo con fluconazol (grupo control) durante el seguimiento (20).

Russo et al. informaron de que las cápsulas orales *Respecta*®, compuestas por *L. acidophilus* GLA-1 y *L. rhamnosus* HN001 en combinación con lactoferrina, mejoraron significativamente la presencia de flujo vaginal en mujeres con CVVR tras tres y seis meses desde la finalización del tratamiento con 100 mg de clotrimazol al día durante siete días ($p < 0,01$). La pauta con el probiótico fue de dos cápsulas

diarias durante cinco días, una cápsula diaria durante diez días y una cápsula diaria diez días al mes durante seis meses. Dieciséis de las 24 mujeres (66,7%) del grupo tratado con el probiótico permanecieron sin flujo vaginal, frente a dos de 24 (8,3%) del grupo placebo después de tres meses haber finalizado la terapia antifúngica (**Figura 12**). Diecisiete de 24 mujeres (70,8%) del grupo de intervención no tuvo flujo vaginal en comparación con cinco de 24 (20,8%) del grupo placebo a los seis meses de seguimiento ($p < 0,01$ a los tres como a los seis meses) (35).

Tras una semana de tratamiento antifúngico, la mejora del prurito fue significativa en ambos grupos ($p < 0,01$). Sin embargo, sólo mejoró significativamente a lo largo del periodo de seguimiento de tres y seis meses en el grupo tratado con el probiótico (**Figura 13**). A los tres meses de seguimiento, 17 de las 24 mujeres pertenecientes al grupo de intervención (70,8%) permanecieron sin prurito frente a dos de las 24 mujeres (8,3%) del grupo placebo ($p < 0,01$). A los seis meses, 20 de las 24 mujeres (83,3%) del grupo intervención continuó sin prurito mientras que ninguna del grupo placebo continuaba asintomática ($p < 0,01$) (35).

La tasa de curación global del grupo de intervención comparada con la del grupo placebo fue del 66,7% (16 de 24 mujeres) frente al 8,3% (dos de 24 mujeres) a los tres meses y del 70,8% (17 de 24 mujeres) frente al 0% al final del seguimiento ($p < 0,01$). Además, las recidivas, definidas como la presencia de al menos un síntoma de CVVR confirmado por cultivo vaginal, fueron significativamente menores en las mujeres tratadas con el probiótico durante los tres y seis meses de seguimiento en comparación con las que tomaron el placebo ($p < 0,01$) (**Figura 14**) (35).

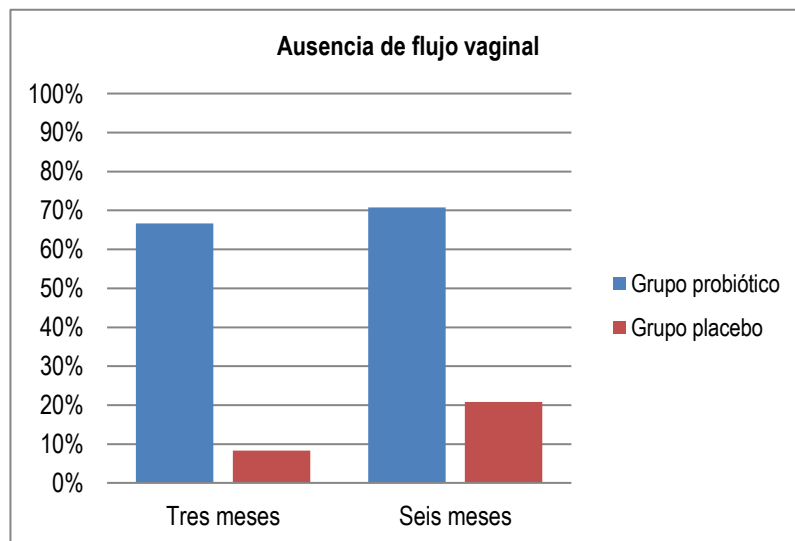


Figura 12. Ausencia de flujo vaginal en pacientes con CVVR tratadas con el probiótico Respecta® durante el seguimiento (35).

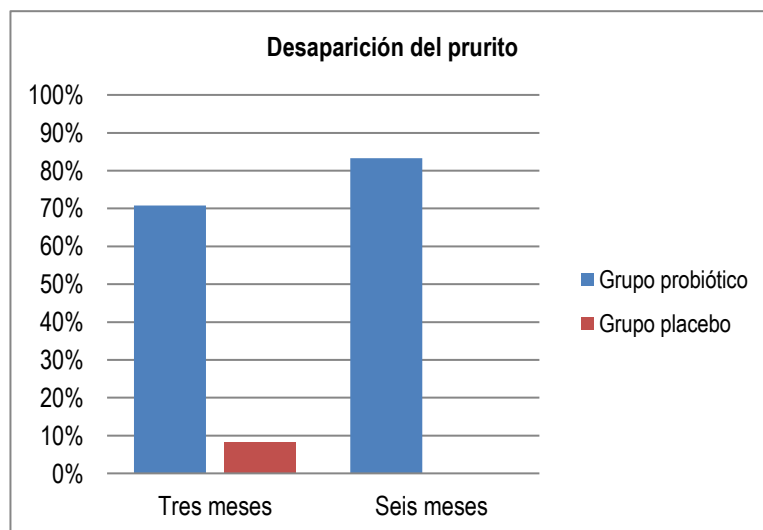


Figura 13. Desaparición del prurito vulvar en pacientes con CVVR tratadas con el probiótico Respecta® durante el seguimiento (35).

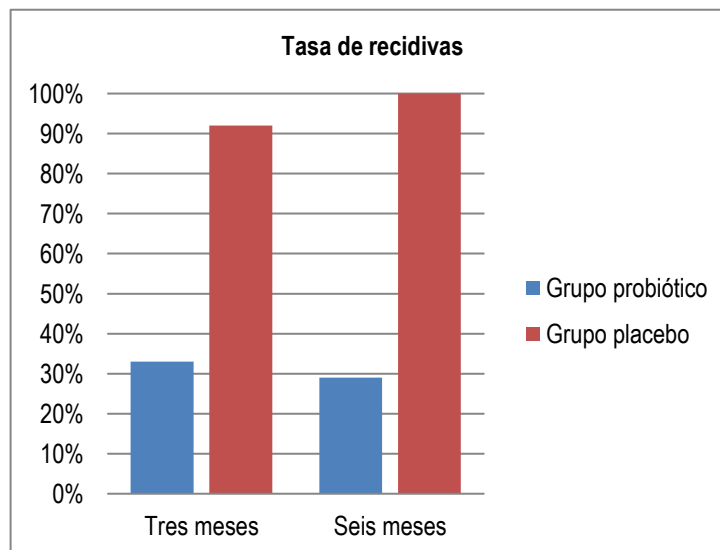


Figura 14. Tasa de recidivas en pacientes con CVVR tratadas con el probiótico Respecta® durante el seguimiento (35).

Murina et al. Trataron a 57 pacientes con CVVR con una pauta de un comprimido vaginal de 150 mg de fluconazol cada noche durante siete noches consecutivas, seguido de un comprimido cada tres noches durante otras tres semanas de aplicación (fase aguda) y, por último, un comprimido a la semana para mantener una colonización vaginal a largo plazo contra posibles recidivas. Además recibieron comprimidos vaginales con dos cepas de lactobacilos, *L. fermentum* LF10 y *L. acidophilus* LA02. Observaron que después del tratamiento de diez semanas con fluconazol y lactobacilos, 49 de 57 pacientes (86%) no experimentaron recidivas clínicas (**Figura 15**) mientras que ocho de 57 pacientes (14%) tuvieron CVV sintomáticas. Durante el seguimiento de siete meses, 42 de 49 mujeres (85,7%) estaban libres de síntomas al final del protocolo y solo siete mujeres (14,3%) presentaron recidivas (45).

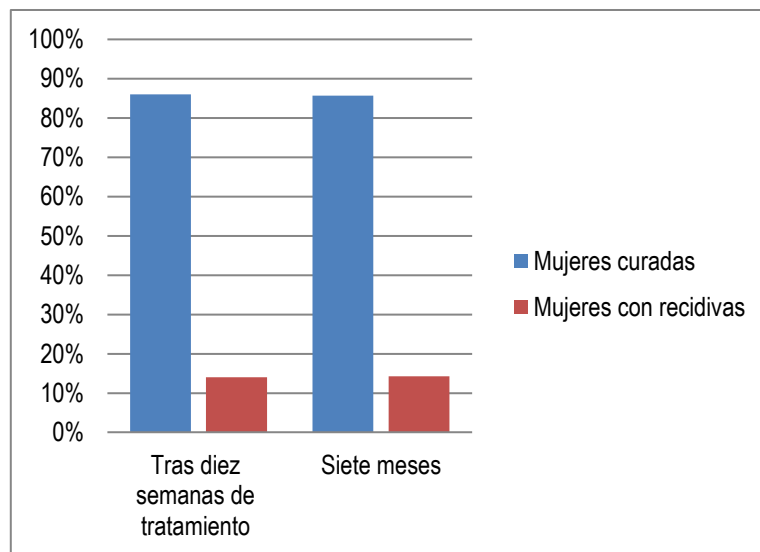


Figura 15. Tasas de curación y recidivas en pacientes con CVVR tratadas con comprimidos vaginales con probióticos durante el seguimiento (45).

5.3 PREVENCIÓN DE LAS CANDIDIASIS VULVOVAGINALES

Además de los estudios realizados en pacientes con CVV, también se ha comprobado la eficacia de los probióticos en mujeres sin infecciones vaginales para prevenir el padecimiento de CVVA o CVVR. Bohbot et al. describieron que la administración de dos cápsulas orales diarias de *L. rhamnosus* LCR35 favorecía el restablecimiento y el mantenimiento de la microbiota vaginal normal en mujeres premenopáusicas sin infección vaginal. El efecto del probiótico fue dependiente de la dosis, puesto que después del tratamiento, cuatro de las diez mujeres (40%) del grupo que recibió dos cápsulas (grupo 2) con una dosis de 10^8 UFC/día de LCR35 eran portadoras de la cepa. Únicamente una paciente de las diez del grupo que tomó una cápsula con una dosis de 10^8 UFC/día estaba colonizada por la cepa. El hecho de que *L. rhamnosus* LCR35 persista en la vagina transcurridos 28 días supone que el probiótico es capaz tanto de resistir el paso por el tracto digestivo como de colonizar la vagina (42).

Mezzasalma et al. reclutaron a 60 mujeres premenopáusicas sin infección genital que se distribuyeron en tres grupos en función del tratamiento oral recibido (Tabla 10). El incremento de las especies probióticas fue estadísticamente significativo ($p <$

0,05) desde los siete días del comienzo del tratamiento para *L. reuteri* y *L. acidophilus* en el grupo tratado con la fórmula F_1 y para *L. rhamnosus* y *Bifidobacterium animalis* subespecie *lactis* en el grupo que recibió la fórmula F_2. Sin embargo, el aumento de *L. plantarum* resultó estadísticamente significativo ($p < 0,05$) desde los 14 días del inicio del tratamiento, lo cual podría ser debido a que esta cepa no es tan eficaz a la hora de colonizar la mucosa vaginal desde el tracto intestinal. Por este motivo, los autores consideran que sería conveniente aumentar su concentración en las cápsulas o prolongar la duración de la administración (43).

Tabla 10. Composición del tratamiento administrado a los grupos de mujeres (43).

Grupo	Tratamiento
Fórmula F_1	<i>L. acidophilus</i> PBS066 y <i>L. reuteri</i> PBS072
Fórmula F_2	<i>L. plantarum</i> PBS067, <i>L. rhamnosus</i> PBS070 y <i>Bifidobacterium animalis</i> subespecie <i>lactis</i>
Fórmula F_3	Placebo

Asimismo, todas las especies bacterianas permanecieron hasta el día 21, es decir, siete días desde la última toma de probióticos. De hecho, las diferencias entre los días 14 y 21 con respecto al día 7 no fueron estadísticamente significativas ($p > 0,05$) para todos los probióticos, excepto para *L. plantarum*. En el caso de la formulación F_3 no hubo tantas variaciones en la cantidad de probióticos seleccionados durante todo el periodo de 21 días (43).

Según Dausset, las formulaciones vaginales de liberación lenta son preferibles a las de liberación rápida porque han demostrado una eficacia similar y una mayor facilidad de uso. La comparación de las distintas presentaciones vaginales de *Gynophilus*®, compuestas por *L. rhamnosus* Lcr35, permitió determinar que los comprimidos de liberación lenta administrados cada tres o cuatro días eran preferibles a las cápsulas de liberación rápida de uso diario. Dausset C et al.

distribuyeron a 33 mujeres premenopáusicas sin infección vaginal en cuatro grupos (**Tabla 11**), que recibieron los tratamientos preventivos previamente mencionados (44).

Tabla 11. Distribución de los grupos de tratamiento del estudio de Dausset et al. (44).

Grupo (Nº de pacientes)	Tratamiento
REF (9)	Cápsulas vaginales diarias de liberación inmediata de <i>Gynophilus</i> ® (350 mg de <i>L. rhamnosus</i> Lcr35)
TRT 1 (8)	Comprimidos mucoadhesivos de liberación lenta de <i>Gynophilus</i> ® (1.000 mg de <i>L. rhamnosus</i> Lcr35) cada 3 días
TRT 2 (9)	Comprimidos mucoadhesivos de liberación lenta de <i>Gynophilus</i> ® (1.000 mg de <i>L. rhamnosus</i> Lcr35) cada 4 días
TRT 3 (7)	Comprimidos mucoadhesivos de liberación lenta de <i>Gynophilus</i> ® (1.000 mg de <i>L. rhamnosus</i> Lcr35) cada 5 días

Aunque los autores observaron una disminución de la concentración diaria de *L. rhamnosus* Lcr35 cuando la frecuencia de administración aumentó de administrarse cada tres a administrarse cada cinco días, no hubo diferencias significativas en la concentración media entre los grupos ($p = 0,77$), ya que en todos fue superior a 10^7 UFC/ml. Esta concentración fue considerada la concentración mínima necesaria para prevenir las infecciones vaginales. Asimismo, no hubo ninguna diferencia en la colonización de *L. rhamnosus* Lcr35 entre los comprimidos de liberación lenta administrados cada tres o cuatro días y las cápsulas diarias. Así, la concentración media de *L. rhamnosus* Lcr35 fue superior a 10^9 UFC/ml, similar a la obtenida con las cápsulas diarias, cuando se administraron los comprimidos cada tres o cuatro días. Sin embargo, los comprimidos mucoadhesivos de liberación lenta de

Gynophilus® administrados cada tres o cuatro días fueron mejor tolerados y eran más fáciles de usar que la presentación en cápsula (44).

Al igual que *L. rhamnosus* Lcr35 (30), *S. cerevisiae* administrado por vía oral fue capaz de resistir el paso por el tracto gastrointestinal y colonizar la mucosa vaginal. La administración de un suplemento dietético oral compuesto en su totalidad por la cepa CNCM I-3856 de *S. cerevisiae* durante cuatro semanas colonizaba la vagina desde el intestino (29). Decherf et al. identificaron *S. cerevisiae* CNCM I-3856 en las muestras vaginales de cuatro de las 19 mujeres (21%) en el grupo que tomaba 500 mg de probiótico y de tres de las 19 (16%) a las que se administró 1000 mg de probiótico. La administración oral del probiótico, en lugar de tópica, se asoció a un mayor cumplimiento (46).

Sin embargo, al finalizar la fase de seguimiento (día 42), únicamente se cultivó *S. cerevisiae* en las muestras vaginales de una mujer perteneciente al grupo que había recibido 500 mg de probiótico. Por tanto, se evidenció que con el paso del tiempo la colonización vaginal no persistía. Además, los resultados determinaron se detectaba con mayor frecuencia la cepa CNCM I-3856 de *S. cerevisiae* en las muestras de heces que en las vaginales (OR = 0,07; IC 95%: [0,02- 0,19]; $p < 0,0001$) (46).

Durante el ensayo clínico de Decherf et al., *L. gasseri* fue la única población de bacilos de Döderlein que mostró un incremento significativo durante el periodo de 0 a 14 días en el grupo tratado con 500 mg de probiótico comparado con el grupo de placebo (OR: 1,88, IC 95%: [0,74 -3,02]; $p = 0,002$). Esta especie de *Lactobacillus*, que abunda en la microbiota vaginal de las mujeres sin infección genital, impide la colonización por patógenos mediante la adhesión competitiva y la inhibición directa mediada por la producción de ácido láctico, peróxido de hidrógeno y bacteriocinas. En el transcurso del estudio, *C. albicans* no fue detectada en las muestras vaginales en las que estaba presente el probiótico y, viceversa, dado que *S. cerevisiae* promueve la coagregación y la inhibición tanto de la adherencia del hongo a las células epiteliales como de sus factores de virulencia. En consecuencia, deberían realizarse ensayos clínicos en mujeres con CVVR para comprobar la eficacia de este probiótico en la prevención de recurrencias (46).

5. CONCLUSIONES

Las principales conclusiones de esta revisión sistemática son:

- 1) La sintomatología de la CVVA se reduce tras la suplementación con probióticos tanto por vía oral como vaginal después del tratamiento antifúngico debido a que los probióticos potencian el efecto de los fármacos.
- 2) El consumo de probióticos en combinación con los fármacos antifúngicos se ha asociado a una mejoría clínica de la CVVR y una disminución de las recurrencias.
- 3) Los probióticos son capaces de prevenir la CVVA y las recurrencias en la CVVR dado que resuelven la disbiosis de la microbiota vaginal mediante la colonización de la vagina, principalmente, con lactobacilos. El efecto probiótico es dependiente de la cepa y de la dosis empleada.

6. BIBLIOGRAFÍA

- (1) Miró MS, Rodríguez E, Vigezzi C, Icely PA, Araújo MGF, Riera FO, et al. Candidiasis vulvovaginal: una antigua enfermedad con nuevos desafíos. *Rev Iberoam Micol.* 2017; 34: 65-71. doi: 10.1016/j.riam.2016.11.006.
- (2) Farr A, Effendy I, Frey Tirri B, Hof H, Mayser P, Petricevic L, et al. Guideline: Vulvovaginal candidosis (AWMF 015/072, level S2k). *Mycoses.* 2021. doi: 10.1111/myc.13248.
- (3) Gaziano R, Sabbatini S, Roselletti E, Perito S, Monari C. *Saccharomyces cerevisiae*-based probiotics as novel antimicrobial agents to prevent and treat vaginal infections. *Front Microbiol.* 2020;11:718. doi: 10.3389/fmicb.2020.00718.
- (4) Rosati D, Bruno M, Jaeger M, Ten Oever J, Netea MG. Recurrent vulvovaginal candidiasis: an immunological perspective. *Microorganisms.* 2020;8:144. doi: 10.3390/microorganisms8020144.
- (5) Boskey ER, Cone RA, Whaley KJ, Moench TR. Origins of vaginal acidity: high D/L lactate ratio is consistent with bacteria being the primary source. *Hum Reprod.* 2001;16:1809-1813. doi: 10.1093/humrep/16.9.1809.
- (6) Parolin C, Marangoni A, Laghi L, Foschi C, Ñahui Palomino RA, Calonghi N, et al. Isolation of vaginal *Lactobacilli* and characterization of anti-*Candida* activity. *PLoS One.* 2015;10: e0131220. doi: 10.1371/journal.
- (7) Jang SJ, Lee K, Kwon B, You HJ, Ko G. Vaginal lactobacilli inhibit growth and hyphae formation of *Candida albicans*. *Sci Rep.* 2019; 9: 8121. doi: 10.1038/s41598-019-44579-4.
- (8) Mendling W, Brasch J, Cornely OA, Effendy I, Friese K, Ginter-Hanselmayer G, et al. Guideline: vulvovaginal candidosis (AWMF 015/072), S2k (excluding chronic mucocutaneous candidosis). *Mycoses.* 2015; 58:1-15. doi: 10.1111/myc.12292.

- (9) Castrillón Rivera LE, Palma Ramos A, Padilla Desgarenes C. Factores de virulencia en *Candida* sp. *Dermatología Rev Mex* 2005;49:12-27.
- (10) Nikawa H, Nishimura H, Hamada T, Makihira S, Samaranayake LP. Relationship between thigmotropism and *Candida* biofilm formation in vitro. *Mycopathologia*. 1998;144:125-9. doi: 10.1023/a:1007073930933.
- (11) Cararach Tur M, Comino Delgado R, Davi Armengol E, Marimon García E, Martínez Escoriza JC, Palacios Gil-Antuñano S, et al. La vulvovaginitis candidiásica recurrente. *Prog Obstet Ginecol*. 2013; 52: 108-116. doi: 10.1016/j.pog.2012.05.014.
- (12) Pereira LC, Correia AF, da Silva ZDL, de Resende CN, Brandão F, Almeida RM, et al. Vulvovaginal candidiasis and current perspectives: new risk factors and laboratory diagnosis by using MALDI TOF for identifying species in primary infection and recurrence. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2021. doi: 10.1007/s10096-021-04199-1.
- (13) Alizadeh M, Kolecka A, Boekhout T, Zarrinfar H, Ghanbari Nahzag MA, Badiie P, et al. Identification of *Candida* species isolated from vulvovaginitis using matrix assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry. *Curr Med Mycol*. 2017; 3:21–25. doi: 10.29252/cmm.3.4.21.
- (14) Rosa MI, Silva BR, Pires PS, Silva FR, Silva NC, Souza SL, et al. Weekly fluconazole therapy for recurrent vulvovaginal candidiasis: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013;167:132–6. doi: 10.1016/j.ejogrb.2012.12.001.
- (15) Davies S, Johnson E, White D. How to treat persistent vaginal yeast infection due to species other than *Candida albicans*. *Sex Transm Infect*. 2013;89 :165-166. doi: 10.1136/sextrans-2012-050669.
- (16) Van Schalkwyk J, Yudin MH, Allen V, Bouchard C, Boucher M, Boucoiran I. Vulvovaginitis screening for and management of trichomoniasis, vulvovaginal candidiasis and bacterial vaginosis. *J Obstet Gynaecol Can*. 2015;37:266–74. doi: 10.1016/S1701-2163(15)30316-9.

- (17) Matsubara VH, Bandara HM, Mayer MP, Samaranayake LP. Probiotics as antifungals in mucosal candidiasis. *Clin Infect Dis*. 2016;62:1143-53. doi: 10.1093/cid/ciw038.
- (18) Russo R, Edu A, De Seta F. Study on the effects of an oral lactobacilli and lactoferrin complex in women with intermediate vaginal microbiota. *Arch Gynecol Obstet*. 2018;298:239-245. doi: 10.1007/s00404-018-4771-z.
- (19) Vladareanu R, Miha D, Mitran M, Mehedintu C, Boianiu A, Manolache M, et al. New evidence on oral *L. plantarum* P17630 product in women with history of recurrent vulvovaginal candidiasis (RVVC): a randomized double-blind placebo controlled study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2018;22:262-267. doi:10.26355/eurrev_201801_14128.
- (20) Pendharkar S, Brandsborg E, Hammarström L, Marcotte H, Larsson PG. Vaginal colonisation by probiotic lactobacilli and clinical outcome in women conventionally treated for bacterial vaginosis and yeast infection. *BMC Infect Dis*. 2015; 15:255. doi: 10.1186/s12879-015-0971-3.
- (21) Ehrström S, Daroczy K, Rylander E, Samuelsson C, Johannesson U, Anzén B, et al. Lactic acid bacteria colonization and clinical outcome after probiotic supplementation in conventionally treated bacterial vaginosis and vulvovaginal candidiasis. *Microbes Infect*. 2010; 12:691-699. doi:10.1016/j.micinf.2010.04.010.
- (22) Azima S, Houshyar S, Motamedi far M, Kaviani M, Zare N. The effect of vaginal probiotic capsule on vaginal colonization and treatment results with vulvar and vaginal candidiasis. *J Adv Med Biomed Res*. 2018;26:40-50.
- (23) De Seta F, Parazzini F, De Leo R, Banco R, Maso GP, De Santo D, et al. *Lactobacillus plantarum* P17630 for preventing *Candida* vaginitis recurrence: a retrospective study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014; 182:136-139. doi: 10.1016/j.ejogrb.2014.09.018.

- (24) Amara AA, Shibl A. Role of Probiotics in health improvement, infection control and disease treatment and management. *Saudi Pharm J*. 2015;23:107-14. doi: 10.1016/j.jsps.2013.07.001.
- (25) Hasslöf P, Hedberg M, Twetman S, Stecksén-Blicks C. Growth inhibition of oral mutans streptococci and *Candida* by commercial probiotic lactobacilli: an in vitro study. *BMC Oral Health*. 2010;10:18. doi: 10.1186/1472-6831-10-18.
- (26) Álvarez-Calatayud G, Suárez E, Rodríguez JM, Pérez-Moreno J. La microbiota en la mujer: aplicaciones clínicas de los probióticos. *Nutr Hosp*. 2015;32:56-61. doi:10.3305/nh.2015.32.
- (27) Naglik JR, Challacombe SJ, Hube B. *Candida albicans* secreted aspartyl proteinases in virulence and pathogenesis. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2003;67:400-28. doi: 10.1128/mubr.67.3.400-428.2003.
- (28) Cassone A, Cauda R. *Candida* and candidiasis in HIV-infected patients: where commensalism, opportunistic behavior and frank pathogenicity lose their borders. *AIDS*. 2012;26:1457-72. doi: 10.1097/QAD.0b013e3283536ba8.
- (29) Gabrielli E, Pericolini E, Luciano E, Sabbatini S, Roselletti E, Perito S, et al. Induction of caspase-11 by aspartyl proteinases of *Candida albicans* and implication in promoting inflammatory response. *Infect Immun*. 2015; 83:1940-8. doi: 10.1128/IAI.02895-14.
- (30) Pericolini E, Gabrielli E, Amacker M, Kasper L, Roselletti E, Luciano E, et al. Secretory aspartyl proteinases cause vaginitis and can mediate vaginitis caused by *Candida albicans* in mice. *mBio*. 2015; 6:e00724. doi: 10.1128/mBio.00724-15.
- (31) Roselletti E, Perito S, Gabrielli E, Mencacci A, Pericolini E, Sabbatini S, et al. *NLRP3* inflammasome is a key player in human vulvovaginal disease caused by *Candida albicans*. *Sci Rep*. 2017;7:17877. doi: 10.1038/s41598-017-17649-8.
- (32) Kenno S, Perito S, Mosci P, Vecchiarelli A, Monari C. Autophagy and reactive oxygen species are involved in neutrophil extracellular traps release induced by *C.*

albicans morphotypes. Front Microbiol. 2016; 7:879. doi: 10.3389/fmicb.2016.00879.

(33) Vicariotto F, Del Piano M, Mogna L, Mogna G. Effectiveness of the association of 2 probiotic strains formulated in a slow-release vaginal product, in women affected by vulvovaginal candidiasis: a pilot study. J Clin Gastroenterol. 2012;46:73-78. doi: 10.1097/MCG.0b013e3182684d71.

(34) Kovachev SM, Vatcheva-Dobrevska RS. Local probiotic therapy for vaginal *Candida albicans* infections. Probiotics Antimicrob Proteins. 2015; 7:38-44. doi: 10.1007/s12602-014-9176-0.

(35) Russo R, Superti F, Karadja E, De Seta F. Randomised clinical trial in women with recurrent vulvovaginal candidiasis: efficacy of probiotics and lactoferrin as maintenance treatment. Mycoses 2019;62:328-335. doi: 10.1111/myc.12883.

(36) Davar R, Nokhostin F, Eftekhari M, Sekhvat L, Bashiri Zadeh M, Shamsi F. Comparing the recurrence of vulvovaginal candidiasis in patients undergoing prophylactic treatment with probiotic and placebo during the 6 months. Probiotics Antimicrob Proteins. 2016;8:130-133. doi: 10.1007/s12602-016-9218-x.

(37) Donders G, Bellen G, Oerlemans E, Claes I, Ruban K, Henkens T, et al. The use of 3 selected lactobacillary strains in vaginal probiotic gel for the treatment of acute *Candida* vaginitis: a proof-of-concept study. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2020;39:1551-1558. doi: 10.1007/s10096-020-03868-x.

(38) Palacios S, Espadaler J, Fernández-Moya JM, Prieto C, Salas N. Is it possible to prevent recurrent vulvovaginitis?: the role of *Lactobacillus plantarum* I1001 (CECT7504). Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2016; 35: 1701-1708. doi: 10.1007/s10096-016-2715-8.

(39) Oerlemans EFM, Bellen G, Claes I, Henkens T, Allonsius CN, Wittouck S, et al. Impact of a lactobacilli-containing gel on vulvovaginal candidosis and the vaginal microbiome. *Sci Rep.* 2020; 10:7976. doi: 10.1028/s41598-020-64705-x.

(40) Cianci A, Cicinelli E, De Leo V, Fruzzetti F, Massaro MG, Bulfoni A, et al. Observational prospective study on *Lactobacillus plantarum* P17630 in the prevention of vaginal infections, during and after systemic antibiotic therapy or in women with recurrent vaginal or genitourinary infections. *J Obstet Gynaecol.* 2018; 38:693-696. doi: 10.1080/01443615.2017.1399992.

(41) Yue XA, Chen P, Tang Y, Wu X, Hu Z. The dynamic changes of vaginal microecosystem in patients with recurrent vulvovaginal candidiasis: a retrospective study of 800. *Arch Gynecol Obstet.* 2015;292:1285-1294. doi: 10.1007/s00404-015-3774-2.

(42) Bohbot JM, Cardot JM. Vaginal impact of the oral administration of total freeze-dried culture of LCR 35 in healthy women. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2012;503-684. doi: 10.1155/2012/503648.

(43) Mezzasalma V, Manfrini E, Ferri E, Boccarusso M, Di Gennaro P, Schiano I, et al. Orally administered multispecies probiotic formulations to prevent uro-genital infections: a randomized placebo-controlled pilot study. *Arch Gynecol Obstet.* 207; 295: 163-172. doi: 10.1007/s00404-016-4235-2.

(44) Dausset C, Patrier S, Gajer P, Thorat C, Lenglet Y, Cardot JM, et al. Comparative phase I randomized open-label pilot clinical trial of Gynophilus® (*Lcr regenerans*®) immediate release capsules versus slow release muco-adhesive tablets. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2018;37:1869-1880. doi: 10.1007/s10096-018-3321-8.

(45) Murina F, Graziottin A, Vicariotto F, De Seta F. Can *Lactobacillus fermentum* LF10 and *Lactobacillus acidophilus* LA02 in a slow-release vaginal product be

useful for prevention of recurrent vulvovaginal candidiasis?: a clinical study. *J Clin Gastroenterol.* 2014; 48:102-105. doi: 10.1097/MCG.0000000000000225.

(46) Decherf A, Dehay E, Boyer M, Clément-Ziza M, Rodriguez B, Legrain-Raspaud S. Recovery of *Saccharomyces cerevisiae* CNCM I-3856 in vaginal samples of healthy women after oral administration. *Nutrients.* 2020; 12:2211. doi: 10.3390/nu12082211.

(47) Melis GB, Piras B, Marotto MF, Neri M, Corda V, Vallerino V, et al. The stimulation of the vaginal immune system with short-term administration of a vaginal gel containing fraction of *Propionibacterium acnes*, hyaluronic acid and polycarbophil is efficacious in vaginal infections dependent on disorders in the vaginal ecosystem. *Gynecol Endocrinol.* 2018;34:880-883. doi:10.1080/09513590.2018.1460345.

7. ANEXOS

7.1. ANEXO 1

Tabla A1. Estudios prospectivos de tratamiento con probióticos.

Estudio	N de pacientes y distribución	Edad media y rango (años)	Diseño del estudio	Resultados	Referencia bibliográfica
1	<p>Grupo con CVVA tratado con probiótico (N = 20) Respecta® (<i>Lactobacillus acidophilus</i> GLA-14 y <i>Lactobacillus rhamnosus</i> HN001 con lactoferrina)</p> <p>Grupo control con CVVA tratado con placebo (N = 20)</p>	34 18-50	Ensayo clínico doble ciego y aleatorizado	Mejoría general de la sintomatología de las 20 mujeres que tomaron el probiótico, especialmente, del prurito (14 mujeres al inicio 70%- y tres al completar el estudio 85%-) y la secreción vaginal (16 mujeres al principio inicio - 80%- y cuatro al completar el estudio 100%-) ($p < 0,001$).	18
2	Grupo con CVVR tratado con <i>Lactobacillus plantarum</i> P17630 (N=52) por vía oral durante tres ciclos de tratamiento (15 días/ciclo).	33,15 18-58	Estudio multicéntrico, aleatorizado y controlado con placebo	Después del primer ciclo terapéutico oral de 15 días con <i>L. plantarum</i> P17630, hubo un incremento significativo de lactobacilos en 27 de de las 55 mujeres del grupo probiótico (48,4%, $p = 0,000016$).	19

	Grupo con CVVR tratado con placebo (N=41) oral durante tres ciclos de tratamiento (15 días/ciclo).			El tratamiento probiótico demostró superioridad frente al placebo en la mejora del eritema, el edema y los síntomas de la CVVR y también redujo significativamente la intensidad inflamatoria en los días 45 (p = 0,002) y 90 (p = 0,001).	
3	Grupo con CVVR (N = 9) tratado con fluconazol y cápsulas vaginales de EcoVag® (<i>Lactobacillus rhamnosus</i> DSM 14870 y <i>Lactobacillus gasseri</i> DSM 14869).	32 22-43	Ensayo clínico piloto y abierto	<i>L. DSM 14870</i> y <i>L. gasseri</i> DSM 14869 fueron aislados en ocho de las nueve las mujeres con CVVR el grupo tratado con fluconazol y EcoVag® (89%) en algún momento del estudio. No obstante, la microbiota vaginal estaba dominada por cepas de <i>Lactobacillus</i>	20

	Grupo control con CVVR (N = 10) tratado con 150 mg/día de fluconazol.			diferentes a los incluidos en <i>EcoVag</i> ®. No encontraron una asociación entre la curación de la CVVR y el aislamiento de cepas de <i>EcoVag</i> ® u otros lactobacilos (p>0,582)	
4	Grupo con CVVR tratado con cápsulas vaginales (N = 35) <i>Capsugel</i> ® (<i>Lactobacillus gasseri</i> LN40, <i>Lactobacillus fermentum</i> LN99, <i>Lactobacillus rhamnosus</i> LN113 y <i>Pediococcus acidilactici</i> LN23)	18-45 Probiótico: 31,4	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo	Las cápsulas produjeron una disminución estadísticamente significativa del flujo en el grupo de intervención después de la suplementación con probióticos (p = 0,03) después de la segunda menstruación (p = 0,04) en comparación con el grupo placebo. Sin embargo, no hubo diferencias entre las mujeres colonizadas y las no colonizadas en el pH vaginal, los síntomas de vulvovaginitis o la tasa de curación.	21
	Grupo control con CVVR tratado con placebo (N = 21) después del tratamiento con 150 mg/día de fluconazol oral.	18-45 Placebo: 29,3			

5	Grupo probiótico (N = 28) con CVVR tratado con 500 mg/día de clotrimazol vaginal en crema y cápsulas vaginales de <i>Lactobacillus rhamnosus</i> dos veces al día durante una semana.	18-50	Ensayo clínico doble ciego aleatorizado	El grupo probiótico presentó un aumento de la colonización con lactobacilos. No obstante, no se encontraron diferencias significativas en la población de lactobacilos entre el grupo que recibió el probiótico y el grupo placebo ni entre dos y cinco días antes ni un mes después de tomar las cápsulas (p = 0,255).	22
6	Grupo con CVVA (N=30) tratado con un comprimido vaginal efervescente de liberación lenta ActiCand 30®, (<i>Lactobacillus fermentum</i> LF10 y <i>Lactobacillus acidophilus</i> LA02) una vez al día durante 7 noches consecutivas, seguidas de un comprimido cada tres noches durante una aplicación adicional de tres semanas y, finalmente, un comprimido semanal.	18-50	Ensayo clínico doble ciego aleatorizado	La administración del probiótico resolvió los síntomas de CVVA de 26 de las 30 mujeres del grupo de intervención (86,6%; p<0,001) después de 28 días. Al final del segundo mes, en el día 56, solamente tres de 26 pacientes (11,5%, p = 0,083) tuvo recidivas, lo cual confirma el efecto barrera a largo plazo del producto.	33
7	Grupo (N=207) con CVVA tratado con una única dosis de 150 mg/día de	17-50	Estudio unicéntrico aleatorizado	La aplicación del probiótico vaginal a partir del quinto día después del	34

	<p>fluconazol oral y 500 mg/ día fenticonazol vaginal.</p> <p>Grupo (N=209) con CVVA tratado con la misma pauta de fármaco antifúngico y diez aplicaciones de probiótico vaginal (<i>Lactobacillus acidophilus</i>, <i>Lactobacillus rhamnosus</i>, <i>Streptococcus thermophilus</i> y <i>Lactobacillus delbrueckii</i> subespecie <i>bulgaricus</i>) a partir del quinto día después del tratamiento con azoles.</p>			<p>tratamiento con una sola dosis de 150 mg de fluconazol oral y fenticonazol vaginal disminuía los síntomas en 79 de las 209 de las pacientes con CVVA (20,1%) y producía cambios en el tejido vaginal en 193 (94,6%) y disminución del flujo vaginal en 137 (98,5%).</p>	
8	<p>Grupo de intervención con CVVR (N =24) tratado con clotrimazol y probiótico (<i>Lactobacillus acidophilus</i> GLA-1, <i>Lactobacillus rhamnosus</i> HN001 y lactoferrina).</p> <p>Grupo control con CVVR (N=24) tratado con clotrimazol y placebo.</p>	<p>18-50</p> <p>Probiótico:36,5</p> <p>Placebo: 34,3</p>	<p>Ensayo clínico doble ciego prospectivo aleatorizado</p>	<p>Dieciséis de 24 mujeres (66,7%) del grupo tratado con el probiótico permanecieron sin flujo vaginal, frente dos de 24 (8,3%) en el grupo placebo después de tres meses haber finalizado la terapia antifúngica. Diecisiete de las 24 mujeres (70,8%) del grupo de intervención no tuvo flujo vaginal en comparación con 5 de 24 (20,8%) del grupo placebo a los seis meses de seguimiento (p <</p>	35

				0,01 a los tres como a los seis meses)	
9	<p>Grupo intervención con CVVR (N = 28) tratado con una sola dosis de 150 mg/día de fluconazol y probiótico oral (<i>Lactobacillus acidophilus</i>, <i>Bifidobacterium bifidum</i> y <i>Bifidobacterium longum</i>) dos veces diarias durante diez días tras el tratamiento antifúngico.</p>	Probiótico: 32,35	Ensayo clínico comparativo aleatorizado doble ciego	En el grupo tratado con el probiótico tan solo se observaron dos recidivas en las 28 pacientes (7,2%) durante los seis meses de seguimiento; mientras que las 11 de las 28 del grupo placebo sufrieron recidivas (35,5%). Aunque las diferencias no eran estadísticamente significativas entre los dos grupos en cada mes del estudio, seis meses después de terminar el tratamiento, la diferencia entre la tasa de recurrencia en ambos grupos era significativa (p = 0,01).	36
	<p>Grupo control con CVVR (N = 31) tratado con 150 mg/día de fluconazol y placebo.</p>	Placebo: 31,06			
10	<p>Todas las participantes (N= 20) con CVVA recibieron un probiótico intravaginal (<i>Lactobacillus plantarum</i> YUN-V2.0, <i>Lactobacillus pentosus</i> YUN-V1.0 y <i>Lactobacillus rhamnosus</i> YUN-S1.0)</p>	39,3 21,1-56,8	Estudio prospectivo	El uso del producto intravaginal permitió la curación de nueve de 20 mujeres (45%) con CVVA. Estas pacientes no necesitaron recibir un tratamiento de rescate con 150 mg/día de	37

				<p>fluconazol oral (tres veces diarias en días alternos durante una semana) durante los 28 días de duración del estudio.</p> <p>Aunque la puntuación de los síntomas clínicos mejoró en el grupo que no precisó medicación de rescate (media de 6,4 en la inclusión – media de 0,9 en la última visita de control), en tres de las nueve participantes (33%) <i>Candida</i> persistía en los exámenes microscópicos realizados en las visitas de control de siete y 14 días y en dos casos (22%) seguía presente en la última visita después de 28 días.</p>	
11	<p>Grupo probiótico con CVVA (N = 33) tratado con una dosis única de 500 mg/día de clotrimazol vaginal seguido de un comprimido vaginal de <i>Lactobacillus plantarum</i> I1001 como terapia adyuvante.</p>	18-50	<p>Estudio clínico abierto y prospectivo de dos cohortes paralelas no aleatorias</p>	<p>El tratamiento probiótico se asoció con una disminución del 59% (p = 0,001) de los episodios por trimestre que se habían observados durante los 12 meses previos al estudio, una</p>	38

	Grupo control con CVVA (N = 22) tratado con una única dosis de 500 mg/ día de clotrimazol.			reducción del riesgo de recidiva sintomática en los tres meses siguientes a una CVVA en la cohorte con tratamiento probiótico, así como a una reducción de la CVVR durante los seis meses de seguimiento.	
12	<p>Grupo intervención (N=10) con CVVA tratado con 150 mg/día de fluconazol y un gel probiótico (<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG, <i>L. pentosus</i> KCA1 y <i>Lactobacillus plantarum</i> WCFS1) durante diez días.</p> <p>Grupo control (N = 10) con CVVA tratado con 150 mg/día de fluconazol durante diez días.</p>	18-50	Ensayo clínico controlado con placebo	<p>La sintomatología mejoró en nueve de las 20 pacientes (45%) que no necesitaron recibir la terapia de rescate con fluconazol (200 mg tres veces diarias durante 5-24 días).</p> <p>La diferencia de concentración de lactobacilos entre la primera y la última visita fue estadísticamente significativa entre ambos grupos ($p = 0,03$), pues la disminución de la concentración de lactobacilos en el grupo tratado con fluconazol fue mayor en comparación con el grupo que no requirió terapia de rescate.</p>	39

<p>13</p>	<p>Grupo intervención (N = 85) con CVVR tratado con una cápsula vaginal diaria durante 6 días y, posteriormente, una cápsula semanal durante 16 semanas de Gynocanesflor (<i>Lactobacillus plantarum</i> P17630)</p>	<p>Grupo intervención: 37,3</p>	<p>Estudio multicéntrico observacional prospectivo paralelo de cohorte</p>	<p>La administración del probiótico se asoció con la modificación significativa de la presencia y/ o la intensidad de los síntomas en el grupo de mujeres con infecciones vaginales recurrentes tratado el probiótico en comparación con el grupo de mujeres no tratadas con el probiótico ($p < 0,001$). Sin embargo, el hallazgo no era estadísticamente significativo, posiblemente, debido a la tasa de infección inferior a la esperada observada en la población y, en consecuencia, a la potencia limitada del estudio.</p>	<p>40</p>
	<p>Grupo control (N = 39) con CVVR tratado con placebo.</p>	<p>Grupo control: 38,5</p>			
<p>14</p>	<p>Grupo con CVVA (N=60) tratado con gel vaginal Immunovag® compuesto por (<i>Propionibacterium acnes</i>, ácido hialurónico y policarbófilo) durante cinco días</p>	<p>18-50</p>	<p>Ensayo clínico aleatorizado</p>	<p>La aplicación del gel vaginal produjo la desaparición de la sintomatología en un número significativo de ellas ($p < 0,02$ frente al pretratamiento). Asimismo, la intensidad de la clínica se redujo significativamente ($p < 0,0002$) en el</p>	<p>47</p>

				caso de las mujeres que continuaban teniendo una infección sintomática.	
--	--	--	--	---	--

7.2. ANEXO 2

Tabla A2. Estudios retrospectivos de tratamiento con probióticos.

Estudio	Nº de pacientes y distribución	Edad media y rango (años)	Diseño del estudio	Resultados	Referencia bibliográfica
1	Grupo control (N = 40) con CVVR con una dosis diaria de crema vaginal de clotrimazol al 2% a la hora de acostarse durante tres días, seguida de la aplicación vaginal de una cápsula lubricante una vez al día durante seis días y, luego, una vez semanal durante otras cuatro semanas.	18-45	Estudio comparativo retrospectivo	Aumento estadísticamente significativo de la población de lactobacilos ($p < 0,001$) en 32 de 40 mujeres (80%) del grupo tratado con el probiótico. Además, 36 de 40 mujeres (90%) notificaron una mejora subjetiva de sus síntomas, como el ardor o el prurito vaginal ($p < 0,03$). Por su parte, 16 de 40 mujeres (40%) del grupo control también presentó un incremento significativo de los valores de	23

	<p>Grupo probiótico (N = 40) con CVVR tratado con la misma pauta antifúngica, seguido de la aplicación vaginal de una cápsula con <i>Lactobacillus plantarum</i> P17630 una vez al día durante seis días y, luego, una vez semanal durante otras cuatro semanas a partir del día siguiente a la interrupción del clotrimazol.</p>			<p>lactobacilos ($p < 0,001$) y 27 de 40 mujeres (67,5%) manifestaron una mejora subjetiva de la sintomatología ($p < 0,03$)</p>	
2	<p>Grupo con CVVR (N=400) tratado con 150 mg de fluconazol oral una vez al día durante siete días, 150 mg de miconazol vaginal durante siete días y cápsulas vaginales de <i>Lactobacillus</i> durante diez días.</p>	<p>Grupo con CVVR: 19-50 32,35</p>	<p>Estudio comparativo retrospectivo</p>	<p>La densidad bacteriana de los grupos de casos y sus correspondientes grupos de control no presentaron diferencias significativas ($p>0,05$). Aunque la disminución de lactobacilos en todos los grupos de casos de CVVR no fue estadísticamente significativa ($p>0,05$), los valores de lactobacilos</p>	41

	Grupo control con CVVR (N=400) tratado con placebo.	Grupo control: 19-57 34,63		fueron inferiores a los de los grupos control.	
--	---	----------------------------	--	--	--

7.3. ANEXO 3

Tabla A3. Estudios prospectivos de prevención con probióticos.

Estudio	Nº de pacientes y distribución	Edad media y rango (años)	Diseño del estudio	Resultados	Referencia bibliográfica
1	Grupos 1 (N=10) sin CVV tratado con una cápsula oral diaria de LCR35.	18-45 27,2 ± 6,8	Estudio piloto abierto y aleatorio	El efecto del probiótico fue dependiente de la dosis, puesto que después del tratamiento, cuatro de las diez mujeres (40%) del grupo que recibió dos cápsulas (grupo 2) con una dosis de 10 ⁸ UFC/día de LCR35 era	42

	Grupos 2 (N=10) sin CVV tratado con dos cápsulas orales diarias de LCR35.			portador de la cepa. El hecho de que <i>Lactobacillus rhamnosus</i> LCR35 persista en la vagina transcurridos 28 días supone que el probiótico es capaz tanto de resistir el paso por el tracto digestivo como de colonizar la vagina.	
2	<p>Grupo 1 (N = 20) sin CVV tratado con el suplemento dietético F_1 (<i>Lactobacillus acidophilus</i> PBS066 y <i>Lactobacillus reuteri</i> PBS072).</p> <p>Grupo 2 (N = 20) sin CVV tratado con el suplemento dietético F_2 (<i>Lactobacillus plantarum</i> PBS067, <i>Lactobacillus rhamnosus</i> PBS070 y <i>Bifidobacterium animalis</i> subespecie <i>lactis</i>)</p>	18-50	Estudio piloto aleatorio, doble ciego, de tres brazos, de grupos paralelos y controlado con placebo	El incremento de las especies probióticas fue estadísticamente significativo ($p < 0,05$) desde los siete días del comienzo del tratamiento para <i>Lactobacillus reuteri</i> y <i>Lactobacillus acidophilus</i> en el grupo tratado con la fórmula F_1 y para <i>Lactobacillus rhamnosus</i> y <i>Bifidobacterium animalis</i> subespecie <i>lactis</i> en el grupo que recibió la fórmula F_2. Sin embargo, el aumento de	43

	Grupo placebo (N = 20) sin CVV tratado con F_3.			<i>Lactobacillus plantarum</i> resultó estadísticamente significativo ($p < 0,05$) desde los 14 días del inicio del tratamiento, lo cual podría ser debido a que esta cepa no es tan eficaz a la hora de colonizar la mucosa vaginal desde el tracto intestinal.	
3	<p>Grupo REF (N=9) sin CVV tratado con cápsulas vaginales diarias de liberación inmediata de <i>Gynophilus</i>® (350 mg de <i>Lactobacillus rhamnosus</i> Lcr35).</p> <p>Grupo TRT 1 (N=8) sin CVV tratado con comprimidos mucoadhesivos de liberación lenta de <i>Gynophilus</i>® (1.000 mg de <i>Lactobacillus rhamnosus</i> Lcr35) cada tres días.</p> <p>Grupo TRT 2 (N=9) sin CVV tratado con comprimidos mucoadhesivos de liberación lenta de <i>Gynophilus</i>® (1.000 mg de <i>Lactobacillus rhamnosus</i> Lcr35) cada cuatro días.</p>	21-52 32 ± 7.7	Ensayo clínico doble ciego aleatorizado con cuatro brazos de tratamiento	Aunque no se observó una disminución de la concentración diaria de <i>Lactobacillus rhamnosus</i> Lcr35 cuando la frecuencia de administración aumentó de administrarse cada tres a administrarse cada cinco días, no hubo diferencias significativas en la concentración media entre los grupos ($p = 0,77$), ya que en todos fue superior a 10^7 UFC/ml.	44

	Grupo TRT 3 (N=7) sin CVV tratado con comprimidos mucoadhesivos de liberación lenta de <i>Gynophilus</i> ® (1.000 mg de <i>Lactobacillus rhamnosus</i> Lcr35) cada cinco días.				
4	La totalidad de las pacientes, que no tenían candidiasis vulvovaginal, (N=58) recibió 200 mg/día de fluconazol por vía oral durante tres días alternos durante la primera semana de tratamiento y, después, comprimidos vaginales de liberación lenta (<i>Lactobacillus fermentum</i> LF10 y <i>Lactobacillus acidophilus</i> LA02) en días alternos durante diez noches consecutivas. A las pacientes que seguían sin síntomas (N= 49) se les administró un comprimido vaginal diario durante las diez semanas siguientes.	34,09 21-47	Ensayo clínico doble ciego aleatorizado	Tras el tratamiento de diez semanas con 150 mg/día de fluconazol y comprimidos vaginales probióticos, 49 de 57 pacientes (86,0%) no experimentaron recidivas clínicas; mientras que ocho pacientes (14,0%) tuvieron CVV sintomáticas. Durante el seguimiento de siete meses, 42 de 49 mujeres (85,7%) estaban libres de síntomas al final del protocolo y solo siete mujeres (14,3%) presentaron recidivas	45

5	Grupo sin CVV tratado con 500 mg de probiótico con <i>Saccharomyces cerevisiae</i> CNCM I-3856 (N = 20).	18-50	Estudio clínico aleatorizado doble ciego controlado con placebo y con tres grupos paralelos de mujeres sin CCV	<p>Se identificó <i>Saccharomyces cerevisiae</i> CNCM I-3856 en las muestras vaginales de cuatro de las 19 mujeres (21%) en el grupo que tomaba 500 mg de probiótico y de tres de las 19 (16%) a las que se administró 1000 mg de probiótico. La administración oral del probiótico, en lugar de tópica, se asoció a un mayor cumplimiento.</p> <p>Sin embargo, al finalizar la fase de seguimiento (día 42), únicamente se cultivó <i>Saccharomyces cerevisiae</i> en las muestras vaginales de una mujer perteneciente al grupo que había recibido 500 mg de probiótico. Por tanto, se evidenció que con el paso del tiempo la colonización vaginal no persistía.</p>	46
	Grupo sin CVV tratado con 1000 mg de probiótico con <i>Saccharomyces cerevisiae</i> CNCM I-3856 (N = 20).				
	Grupo placebo (N = 20) sin CVV.				

