



Importancia clínica de la candidiasis con especial relevancia en la candidiasis vulvovaginal recurrente

Sánchez-Martín María-Almudena, Pellón-Olmedo María, San-Miguel-Hernández Ángel^a, Pachón-Julián Jesús^b, Rodríguez-Barbero Emilio^b, Pastor-Martín María-Rosario, Pellicer David^c, Albert-Hernández Miriam^d

(a) Sanidad de Castilla y León, Hospital Universitario Río Hortega, Servicio de Análisis Clínicos, Valladolid, Castilla y León, España

(b) Universidad Internacional Isabel I de Castilla, Facultad de Ciencias de la Salud, Burgos, Castilla y León, España

(c) Universidad Europea Miguel de Cervantes, Dpto. de Ciencias de la Salud, Valladolid, Castilla y León, España

(d) Sanidad de Castilla y León, Hospital Virgen de la Concha, Zamora, Castilla y León, España

Recibido el 6 de abril de 2018; aceptado el 12 de julio de 2018

PALABRAS CLAVE

Candidiasis.
Candidiasis oral.
Candidiasis vulvovaginal.
Candidiasis vulvovaginal recurrente.
Tratamiento.

Resumen:

Las infecciones producidas por *Candida spp* varían desde una candidiasis superficial como puede ser la candidiasis oral y candidiasis vaginal o vaginitis, hasta candidiasis sistémicas. En muchos casos son mortales y se las conoce como candidemias y suelen afectar a personas que están inmunodeprimidas, como pueden ser pacientes enfermos de cáncer, trasplantados o con SIDA, también pacientes que han sufrido algún tipo de cirugía no traumática.

En esta revisión se hace un estudio exhaustivo sobre la candidiasis vaginal, centrándonos en la epidemiología, incidencia, diagnóstico clínico y tratamiento de la candidiasis vulvovaginal recurrente (CVVR), la cual es una causa muy común de morbilidad con un porcentaje muy significativo en mujeres en edad fértil.

Inicialmente la CVVR se limitaba a las mujeres durante el climaterio, pero el uso generalizado de la terapia de reemplazo hormonal (TRH) ha ampliado considerablemente el grupo de riesgo. La especie que predomina en las candidiasis vaginales es *C. albicans*.

© 2019 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Candidiasis.
Oral candidiasis.

Clinical significance of candidiasis with special relevance in recurrent vulvovaginal candidiasis

Abstract:

The infections produced by *Candida* vary from a superficial candidiasis such as oral candidiasis and vaginal candidiasis or vaginitis, to systemic candidiasis. In many cases they

are fatal and are known as candidemia and often affect people who are immunocompromised, such as patients suffering from cancer, transplanted or with AIDS, as well as patients who have undergone some type of non-traumatic surgery.

In this review an exhaustive study on vaginal candidiasis is made, focusing on the epidemiology, initiation and treatment of recurrent vulvovaginal candidiasis (RVVC), which is a very common cause of morbidity with a very significant percentage in women of childbearing age.

Initially RVVC was limited to women during the climacteric, but the widespread use of hormone replacement therapy (HRT) has considerably expanded the risk group. The species that predominates in vaginal candidiasis is *C. albicans*.

© 2019 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. All rights reserved.

Vulvovaginal candidiasis.
Recurrent vulvovaginal candidiasis.
Treatment.

Introducción

La candidiasis, también denominada candidosis, moniliasis u oidiomicosis, es una infección fúngica de cualquiera de las especies de *Candida spp*¹. De todas ellas, la especie levaduriforme responsable de la mayoría de las infecciones es *Candida albicans*; las infecciones ocasionadas por esta especie suponen entre el 85-90% de los casos diagnosticados².

En esta revisión se ha realizado una búsqueda bibliográfica en Medline, en la base de datos PubMed utilizándose como palabras claves: candidiasis, terapia antifúngica, y fluconazol. Otras bases de datos utilizadas han sido SciELO, Cochrane y Google Scholar. Como gestor bibliográfico se ha utilizado Endnote web.

La revisión bibliográfica se ha realizado entre los años comprendidos entre 1981-2017, aunque la mayoría de los artículos están comprendidos entre los años 2010-2017.

Epidemiología, incidencia y diagnóstico clínico

Las infecciones producidas por *Candida spp* van a variar desde una candidiasis superficial como puede ser la candidiasis oral (figura 1) y candidiasis vaginal o vaginitis en la mujer (figura 2) y candidiasis en el varón (figura 3)^{3, 4}, hasta candidiasis sistémicas. En muchos de los casos son mortales y se las conoce como candidemias y suelen afectar a personas que están inmunodeprimidas, como pueden ser pacientes con cáncer, trasplantados o con SIDA, también pacientes que han sufrido algún tipo de cirugía no traumática¹.



Figura 2. Zona genital de una paciente afectada de candidiasis vaginal.

La candidiasis vulvovaginal (CVV) es una de las enfermedades infecciosas con mayor prevalencia, es la segunda causa de vaginitis después de las vaginosis bacterianas, el 40% de la mujeres que acuden con síntomas en atención primaria son causadas por hongos del género *Candida*⁵. Fundamentalmente su origen es de-



Figura 1. Imagen de una paciente con candidiasis oral.



Figura 3. Imagen de la zona genital de un varón afectado de candidiasis.

bido a la presencia de levaduras del género *Candida*, como anteriormente se ha mencionado generalmente la especie *C. albicans*⁶, no obstante diversos informes revisados destacan la existencia además de otros tipos de bacterias, todas ellas compondrían lo que se puede llamar la comunidad microbiana vaginal⁷⁻⁹.

Cuando la CVV se repite frecuentemente, progresa a lo que se llama candidiasis vulvovaginal recurrente (CVVC)¹⁰. Se puede decir que la CVV se convierte en CVVC cuando una mujer sufre cuatro o más ataques de vaginitis en un mismo año¹¹.

Las vulvovaginitis causadas por *Candida spp*, se producen debido a cambios inflamatorios en el epitelio vaginal y vulvar que son siempre secundarios a la infección por *Candida spp*, la cual forma parte de la flora normal de muchas mujeres. En la gran mayoría de los casos esta vulvovaginitis es asintomática⁵. Para que una CVV sea diagnosticada como tal requiere tanto de la presencia de *Candida spp* en la vagina y vulva como de los síntomas que esta infección produce⁴.

La mayoría de las infecciones por *Candida spp* son leves y sus síntomas más característicos son enrojecimiento, irritación, picazón, disuria, inflamación y malestar, no obstante existen ciertos grupos de riesgo donde las complicaciones pueden ser fatales si no se tratan convenientemente.

Es común encontrar candidiasis en bebés, aunque no se considera patología a menos que dure más de dos semanas.

En niños entre los tres y nueve años también pueden existir infecciones orales causadas por levaduras, en ellas se observa una lesión alrededor de la boca con aspecto de mancha blanquecina, no obstante esta patología no es muy común.

Como ya se ha mencionado anteriormente dependiendo del área que esté afectada los síntomas de la CVV pueden variar, las infecciones de la vagina o de la vulva pueden causar picazón grave, ardor, dolor, irritación y un flujo blanquecino con aspecto de requesón. Estos síntomas no suelen aparecer en otras infecciones bacteria-

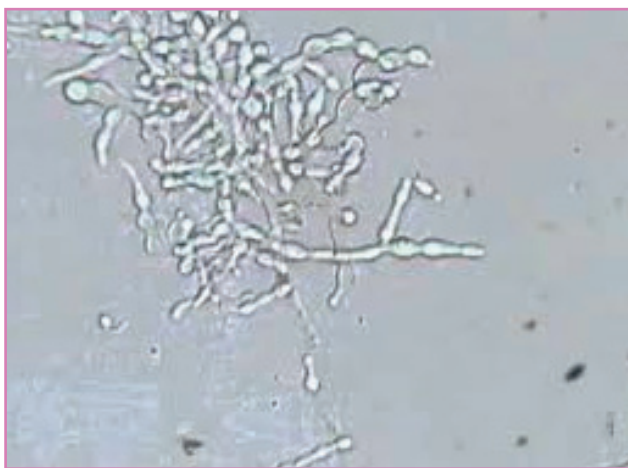


Figura 4. Microscopía óptica de una muestra de la zona vulvovaginal de una paciente afectada de candidiasis vaginal.

nas de la vagina no ocasionadas por hongos del género *Candida*¹².

Es fácil confundir una infección por *C. albicans* (vaginitis) con otro tipo de infecciones vaginales las cuales pueden ser ocasionadas por otras bacterias diferentes a una levadura¹³.

Generalmente *C. albicans* está presente en la piel, pero gracias a nuestro sistema inmune, a la presencia de otros microorganismos o simplemente por la sequedad de la piel (ya que requiere humedad para multiplicarse) su crecimiento suele ser limitado.

En muchos casos las infecciones sistémicas se producen cuando las infecciones de la piel o de las membranas de las mucosas entran en el torrente sanguíneo, provocando en algunos pacientes incluso la muerte^{7,14}.

Se ha aislado *C. albicans* en mujeres que no presentaban síntomas de infección, ya que es muy común que *C. albicans* exista en las vaginas de las mujeres.

La presencia de hongos del género *Candida* se debe generalmente al uso de jabones muy agresivos, de alteraciones hormonales o fisiológicas o trastornos de la flora vaginal habitual, mayoritariamente las que incluyen bacilos de ácido láctico, como pueden ser *Lactobacillus spp*^{8,15}, lo que provoca un crecimiento excesivo de *Candida*⁴.

El uso de anticonceptivos orales y el embarazo son considerados como factores de riesgo. Otros factores de riesgo son la diabetes mellitus, el uso de antibióticos, el consumo de dietas ricas de carbohidratos simples y la terapia de reemplazo hormonal (TRH), así como los tratamientos de infertilidad. El uso de trajes de baño mojados durante períodos muy prolongados también constituye un factor de riesgo importante¹⁶.

Entre las enfermedades que van a predisponer a las candidiasis tenemos la existencia de un sistema inmune debilitado, y enfermedades metabólicas como la diabetes, el VIH/sida, la mononucleosis infecciosa, los tratamientos de cáncer, los esteroides, el estrés y la deficiencia de ciertos nutrientes.

Las infecciones por *Candida spp* en los genitales masculinos suelen ser debidos a la existencia de relaciones sexuales con personas infectadas, la baja inmunidad, consumo de antibióticos o pacientes con diabetes. Las infecciones por hongos en los genitales masculinos son muy poco frecuentes y su incidencia es mucho menor que en mujeres.

Entre las principales causas de CVVR en la mujeres posmenopáusicas está el uso de TRH, estas terapias ya en desuso por los efectos secundarios que provocan; son la causa de que las mujeres postmenopáusicas sean más propensas a sufrir CVVR¹⁷.

En el diagnóstico de una infección causada por hongos del género *Candida* se realiza un examen microscópico de una muestra de la zona vulvovaginal y/o un cultivo¹⁸.

Para el examen microscopio (figura 4), se realizará un frotis de la zona afectada y se realiza una impronta en un portaobjetos; a la muestra se le añadirá una sola gota de solución de hidróxido de potasio al 10%. El KOH disolverá las células cutáneas pero mantendrá intactas

las células de *C. albicans*, permitiendo la visualización de pseudohifas y las células de la levadura^{18,19}.

Cuando se realiza un cultivo, se utiliza un bastoncillo estéril sobre la superficie de la piel infectada, después este bastoncillo se pasará sobre un medio de cultivo que se va a mantener en incubación durante varios días a 37 °C (el crecimiento en la mayoría de los casos es óptimo a las 24-48 horas); esto va a permitir el desarrollo de las colonias de las levaduras o bacterias. La determinación morfológica, y el color de las colonias permite hacer el diagnóstico del organismo que está causando la patología²⁰. El hisopo también se puede sembrar en medios de cultivo específicos para hongos (figura 5), siendo algunos de ellos cromogénicos de modo que nos facilita visual y rápida la identificación de la especie *C. albicans*.

Para llegar al tratamiento eficaz de *Candida albicans* pasará por lo tanto por varias fases (21), que aparecen recogidas en la tabla I.

La CVV²⁵ es una infección muy molesta que afecta a una elevada proporción de mujeres de todas las edades, entre un 5-8% de las mujeres en edad fértil sufrirán CVVR^{15,26}.

Diversos estudios epidemiológicos detallan que la principal especie aislada responsable de la mayoría de las CVVR es *Candida albicans* (44,7%) seguidas de otras especies como es *C. glabrata* (11,5%) o *C. tropicalis* (8,2%)¹³.

Una de las principales patologías ambulatorias de consulta en atención primaria en mujeres son las infecciones leves por CVVC, patología considerada como un importante problema de salud pública en todo el mundo²⁷.

Tanto las vaginosis bacterianas como las tricomoniasis, son patologías que resultan fácilmente diagnosticables y fáciles de tratar, no obstante de ellas se puede decir que un 8% se convierten en patologías más complicadas cuyo tratamiento resulta mucho más difícil de realizar²⁸.

La CVVR es causada por un crecimiento anormal de hongos a nivel del tracto genital femenino. Su diagnós-



Figura 5. Cultivo en medios específicos de laboratorio de *Candida albicans* de la muestra de una paciente afectada de candidiasis vaginal.

tico requiere un examen minucioso de la flora vaginal¹⁹. En esta patología la microflora vaginal se encuentra alterada, en ella la presencia de lactobacilos suele ser inferior al contenido de otras bacterias de tipo anaeróbico²³. Su origen puede estar relacionado con el abuso generalizado de antibióticos, anticonceptivos orales y un tratamiento inadecuado a nivel vaginal.

Entre los principales grupos de riesgo se encuentran pacientes con enfermedades inmunosupresoras, trasplantados, pacientes oncohematológicos¹⁴, y diabetes mellitus (DM) tipo 2, en estas últimas el tratamiento con fluconazol oral suele ser generalmente muy efectivo²⁷.

La historia clínica, el examen vaginal y por lo tanto el diagnóstico precoz definitivo mediante la determinación del pH vaginal y pruebas de olor vaginales en las CVVR siempre son de gran ayuda para lograr que el tratamiento sea mucho más efectivo²⁹.

Como anteriormente se ha mencionado la VVCR es una patología muy difícil de manejar que afecta hoy en día al 5-8% de las mujeres en edad fértil. El tratamiento generalizado pautando fluconazol semanalmente durante seis meses no es lo suficientemente efectivo, ya que existe un porcentaje del 42,9 % de pacientes que responden exitosamente al tratamiento tras un período muy largo de tiempo (12 meses) con dicho fármaco³⁰.

Tabla I
Diferentes fases del tratamiento eficaz frente a *Candida albicans*

Inicialmente realizar un diagnóstico precoz (22).

Eliminación o corrección de los factores de riesgo.

Determinar del tipo de infección por *Cándida*.

Hay que emplear el fungicida adecuado, generalmente antimicóticos, los más utilizados son, clotrimazol tópico, nistatina tópica, fluconazol y ketoconazol tópico, terbinafina o naftilina.

Los tratamientos sistémicos incluyen itraconazol y fluconazol, una dosis única de fluconazol (150 mg por vía oral) es generalmente eficaz en el tratamiento de infecciones vaginales tratadas por levaduras.

En infecciones más graves se puede utilizar anfotericina B.

El tratamiento local incluye supositorios vaginales, o duchas vaginales medicadas (23) y yogurt que contiene *Lactobacillus acidophilus* administrado tanto por vía oral como vaginal (2).

Los enjuagues bucales para tratar candidiasis orales suelen considerarse efectivos solo como profilaxis.

Diversos trabajos realizados manifiestan su preocupación por el aumento en la última década de las resistencias al tratamiento de las vaginitis causadas por *C. albicans*, de manera que la incidencia de las CVV por otras especies como son *C. glabrata* y *C. tropicalis*, ha crecido notablemente, especialmente en mujeres posmenopáusicas³.

El diagnóstico temprano de la CVVR es esencial para que el tratamiento de elección tenga buenos resultados³¹, no se conoce exactamente la manera en que la CVV causa un problema serio de morbilidad en las mujeres³². Los síntomas predominantes en esta patología son: flujo vaginal alterado, intenso picor vulvar, leucorrea, disuria, edema y eritema vulvovaginal, irritación de la vulva, dolor genital y olor genital ofensivo^{22, 27}. En muchos casos la detección de estos síntomas por parte del paciente es claves y suficiente para realizar un diagnóstico eficaz de las CVVC. Los hisopos vaginales recogidos por la propia paciente son una buena herramienta, muy eficaz en el diagnóstico precoz^{8, 33}.

Entre las principales complicaciones por una CVVR no diagnosticada y, por lo tanto, no tratada correctamente se encuentran problemas de infertilidad, embarazo ectópico, bajo peso al nacer y prematuros. El principal problema se encuentra cuando estas CVVR son asintomáticas y la mujer embarazada no es tratada adecuadamente³⁴.

Entre las principales causas de las CVVR se encuentran los distintos hábitos de vida, el consumo de corticoides, así como la existencia de antecedentes de enfermedades alérgicas que influyen de forma negativa, cambios en los hábitos de vida como es la reducción del consumo de azúcar, evitar la humedad en la vagina, y el consumo de píldoras anticonceptivas minimizan la incidencia de las CVVR¹⁶.

Tratamiento

El tratamiento de la CVV ha cambiado mucho en la última década. Es necesario seguir investigando si se quiere obtener buenos resultados en su tratamiento. Actualmente el tratamiento de elección es la administración de antifúngicos como es el fluconazol vía oral o con la administración vía vaginal de imidazol o triazol²⁹, aunque ya se han dado casos de resistencias a estos medicamentos. Las resistencias a fluconazol han provocado que ya no sea *Candida albicans* la principal especie de *Candida* responsable de las vaginitis, sino que están proliferando otras especies como pueden ser *Candida glabrata*. Las recientes apariciones de *Candida auris*³⁵ y *Candida tropicalis* han generado enorme interés entre los profesionales de la salud, debido a la resistencia que ofrecen a los tratamientos convencionales antifúngicos. Los antifúngicos del grupo azol son el principal grupo terapéutico, con amplio espectro de actividad en el tratamiento de las infecciones fúngicas tanto sistémicas como tópicas. Se clasifican en dos grupos: triazoles e imidazoles.

El mecanismo de acción de los antifúngicos azoles es el de inhibir la enzima dependiente del citocromo P450 lanosterol 14-alfa-desmetilasa, que transforma lanoste-

rol en ergosterol, que es el principal esteroide en la membrana de la célula fúngica.

Los antifúngicos tópicos están disponibles en forma de cremas, los antifúngicos orales están disponibles en forma de tabletas o cápsulas. El tratamiento con estos antifúngicos logran el 80 % de la curación de las CVV; no obstante, el tratamiento no está exento de efectos secundarios como pueden ser: vómitos, diarreas, dolor abdominal, micción, calambres pélvicos, dismenorrea, rinorrea, dolor de cabeza, mareos, fiebre, escalofríos, ardor vaginal, escozor, picazón e irritación. Se ha demostrado que el número de efectos secundarios es mayor cuando se administran vía oral que cuando su administración es por vía vaginal³⁶.

Es importante extremar las precauciones en el tratamiento con antifúngicos en pacientes con CVVR que presentan otras patologías de tipo renal o hepática, en concreto, hay que tener especial cuidado con todos aquellos pacientes que pueden presentar alteraciones a nivel de la distribución, unión a proteínas y eliminación de los fármacos cuando se tratan con antifúngicos por vía oral³⁷.

Para obtener unos resultados satisfactorios siempre es necesario proporcionar una terapia antimicótica segura y eficaz tan pronto como sea posible. Para conseguirlo, es necesario que el diagnóstico se realice lo antes posible y la instauración del tratamiento sea siempre el adecuado.

Realmente, en lo que se refiere al tratamiento, no existen evidencias claras de cuál puede ser el mejor el más adecuado. El tratamiento con metronidazol oral no es lo suficientemente efectivo, encontrándose una tasa de curación de un 60-70% tras cuatro semanas de duración. La clindamicina tópica y el metronidazol tópico tienen aproximadamente la misma tasa de curación²³.

El tratamiento de CVVR debidas a otras especies diferentes a *C. albicans* tampoco está perfectamente definido³⁸.

El tratamiento de la CVV con antimicóticos a dosis únicas durante 6 meses tuvo diferentes resultados. Tras administrar diferentes antimicóticos a 45 mujeres que fueron elegidas al azar, se trataron con una dosis única de fluconazol de 150 mg vía oral a 19 casos, con un comprimido de clotrimazol de 500 mg a 12 casos y con 2 capsulas vía oral de 100 mg de itraconazol a 14 casos, el sexto día del ciclo. Tras seis meses de tratamiento se encontró una tasa de curación del 52,63% para la mujeres tratadas con fluconazol, del 91,66% para clotrimazol y del 85,71% para itraconazol³⁹.

Una posibilidad en la prevención de la CVVR sería el tratar al varón con antifúngicos como puede ser el ketoconazol para evitar que éste contagie a su pareja; no obstante, estudios clínicos demuestran que con esta medida no se lograría disminuir la incidencia de las recaídas en mujeres que padecen VVCR⁴⁰.

El tratamiento con ketoconazol oral, 400 mg al día durante dos semanas, de forma profiláctica es efectiva para prevenir la VVCR, pero cuando el medicamento se retira la recaída suele ser muy frecuente, la hepatotoxicidad que provoca el ketoconazol cuando se utiliza du-

rante un periodo de tiempo muy largo hace que este medicamento no sea demasiado adecuado para todo tipo de pacientes⁴¹. En 2013 la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios suspendió la comercialización de ketoconazol de administración sistémica (comprimidos).

Estudios experimentales han demostrado que el uso de metronidazol a dosis de 500 mg y nitrato de miconazol a dosis de 100 mg, es efectivo en el 84,4% de las vaginitis ocasionadas por *Candida spp*⁴².

Entre todos los tratamientos revisados para la CVVR no se ha encontrado ninguno que sea realmente eficaz al 100%. El tratamiento semanal con fluconazol (dosis de 150 mg a intervalos de 72 horas) durante un largo período de tiempo reduce significativamente la tasa de reincidencia de la CVVR (en un 90%) y sus síntomas; no obstante, no siempre se logra que la enfermedad desaparezca totalmente^{43, 44}. La administración de fluconazol, a dosis de 150 mg, como medida de profilaxis durante un período de duración de seis meses, no garantiza que en los siguientes seis meses el paciente no vuelva a recaer, así por lo tanto el tratamiento profiláctico con un fármaco del grupo azol no logra erradicar totalmente la infección fúngica por *Candida* en un período de tiempo prolongado⁴³.

Se puede decir por tanto que la terapia con fluconazol en la CVVR es efectiva. En aquellos casos en los que existe resistencia de *C. albicans* o *C. glabrata* al fluconazol, la terapia con nistatina ha resultado también efectiva; el tratamiento consiste en administrar supositorios vaginales de nistatina durante 14 días⁴⁵.

Existen pacientes de riesgo como son mujeres diabéticas en la que la CVV suele ser causada por especies diferentes a *C. albicans*, la especies dominantes en este caso con *C. glabrata* y *C. tropicalis*. Estudios observacionales demuestran que pacientes diabéticos con *C. glabrata* responde mal al tratamiento con fluconazol oral; sin embargo, la administración de supositorios vaginales de ácido bórico en una sola dosis de 600 mg/día durante un período de 14 días da mucho mejores resultados que la administración de fluconazol vía oral a dosis de 150 mg⁴⁶. El ácido bórico resulta una alternativa segura, eficaz y económica en aquellas mujeres con CVVR en las que el tratamiento convencional con fluconazol no ha sido efectivo, bien porque la cepa infectante no es *C. albicans*. Estas resistencias suelen aparecer porque se han desarrollado resistencias a los fármacos pertenecientes al grupo de los azoles⁴⁷; no obstante, cuando se retira el tratamiento, las recaídas son muy frecuentes⁴⁸.

Dentro del grupo terapéutico de los azoles, no solo está demostrada la efectividad del fluconazol, sino que existen diversos estudios (metanálisis revisado) que han demostrado que el tratamiento de la CVVR no complicada aguda en mujeres no embarazadas con itraconazol es igual de seguro y efectivo que con fluconazol⁴⁹.

El paciente suele preferir el uso de otro fármaco perteneciente al grupo terapéutico de los azoles como es el clotrimazol. Este fármaco utilizado al inicio de los síntomas en las CVVR es preferido por el paciente a usar un

tratamiento profiláctico mensual postmenstrual de óvulos vaginales de clotrimazol a dosis de 500 mg^{50, 51}.

Dentro del amplio arsenal terapéutico analizado en el tratamiento de las CVVR se encuentran los probióticos. Algunos estudios basan la existencia de las CVVC en la ausencia de suficientes *Lactobacillus spp* en la vagina, o la presencia de lactobacilos que no son capaces de producir H₂O₂, Estudios in vitro han demostrado que *Lactobacillus spp* pueden inhibir el crecimiento de *C. albicans*; asimismo respaldan la efectividad de *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 y *Lactobacillus-fermentum* RC-14 administrados tanto por vía oral como vaginal; ambas vías de administración previenen la colonización por *C. albicans*⁵². No obstante existen estudios que no respaldan esta hipótesis. El uso de probióticos en mujeres que sufren CVVR (más de tres episodios al año) y en aquellas en las que el uso del antifúngico está contraindicado los probióticos son una buena alternativa terapéutica, aunque son necesarios un mayor número de estudios que lo verifiquen⁵³. Sin embargo, después de que la mayoría de las colonias de *Candida spp* hayan desaparecido de la vagina, *Lactobacillus spp* puede restaurar y mantener un microambiente vaginal normal que prevendría la recurrencia de las vaginitis causadas por *Candida spp* en mujeres no embarazadas^{36, 54}. Entre las ventajas encontradas del uso de probióticos frente al uso de antifúngicos vía oral se encuentra fundamentalmente la ausencia de efectos secundarios⁵².

Entre los tratamientos alternativos a la utilización de antifúngicos cuando estos ya han creado resistencias se encuentran la utilización de remedios herbales caseros como es la crema de yogurt con miel. Estudios realizados demuestran que este remedio herbal, utilizado en la vagina ofrece los beneficios semejantes a la crema vaginal de clotrimazol, incluso en algunos casos mejores resultados, y serían por lo tanto una buena alternativa a las cremas vaginales antifúngicas de clotrimazol, sobre todo en aquellos casos en los que estas han creado resistencias⁵⁵.

La utilización de una cianobacteria, un alga azul verdosa denominada *Spirulina platensis* con actividades antimicrobianas contra varios microorganismos y con propiedades antifúngicas especialmente en diversas especies de *C. albicans* ha hecho que sea una posible alternativa, no obstante no hay estudios suficientes sobre este alga que demuestren su posible efectividad y ausencia de efectos secundarios⁵⁶.

Ante la falta de tratamientos realmente efectivos, un número muy elevado de mujeres han incorporado la medicina complementaria y alternativa en su cuidado personal, iniciativa que es apoyada por los clínicos en muchos casos⁵⁷.

Diversos estudios demuestran que las mujeres que sufren CVVR tiene una menor calidad de vida que las que no las sufren, a pesar de las terapias antifúngicas y otras alternativas, su estado de salud es peor incluso que aquellas que sufren otros tipos de patologías como pueden ser EPOC, asma o migrañas. Esto provoca además una alta incidencia de bajas laborales que provoca una pérdida significativa en la productividad⁵⁸.

Conclusiones

- Aunque la vaginitis en muchos casos no es una enfermedad peligrosa, puede llegar a ser muy molesta e incapacitar a las mujeres que la sufren⁵⁸; por ello es muy importante abordar los problemas sociales que muchas veces las desencadenan⁴.
- Es necesario que el diagnóstico de la CCV se produzca lo antes posible para que el tratamiento sea efectivo y adecuado; en muchos de los casos el tratamiento ha de ser profiláctico^{21,35}.
- La CVV es un problema de salud importante en los países occidentales y la probabilidad de que progrese a CVVR es muy elevada¹⁰.
- Los tratamientos convencionales con antifúngicos mantenidos durante un período de 12 meses no son los suficientemente efectivos en las CVVR, es necesario por ello el seguir buscando otras alternativas que mejoren la calidad de vida de las mujeres que sufren estas infecciones vaginales³⁰.
- La CVVR tiene un fuerte impacto en las actividades diarias de las mujeres que la sufren disminuyendo su rendimiento en el trabajo y presentado incluso trastornos de ansiedad entre dos episodios agudos de la infección⁵⁸.
- Una educación sanitaria adecuada es necesaria, sobretudo en grupos de alto riesgo, para prevenir y tratar las CVVC y evitar que haya complicaciones debidas a esta enfermedad³⁴.
- Independientemente del diagnóstico precoz y del tratamiento de elección utilizado es necesario un control del entorno ambiental, con el objetivo de conseguir estándares de calidad óptimos en el tratamiento del aire y del agua y de cualquier otro producto capaces de originar brotes epidémicos¹³.
- El uso indebido de fármacos como antibióticos o anticonceptivos orales para el tratamiento de la CVV sin tener un diagnóstico preciso provoca un importante problema de salud pública, con la consiguiente creación de resistencias y un retraso en el diagnóstico correcto^{59,60}.
- El creciente uso de medicamentos antimicóticos de venta libre sin un diagnóstico preciso de la existencia de una CVV, basados en azoles de baja dosis, fomenta la existencia de resistencias a los hongos favoreciendo la aparición de la enfermedad⁶¹.
- En pacientes de alto riesgo, en los que la prevención resulta insuficiente, el tratamiento de la CVVC debe de considerar la profilaxis farmacológica con antifúngicos y por ello seguir las recomendaciones establecidas y los protocolos existentes¹³.
- El futuro de la prevención de las VVCR radica en identificar los factores que las provocan, así como las especies de *Candida* que las ocasionan, instaurando el tratamiento más adecuado, e incrementando políticas que las prevengan⁶¹.
- La CVV es una de las afecciones más comunes y menos controladas aunque administrando fluconazol semanalmente durante un período largo, se puede reducir significativamente la incidencia de las recaídas de la enfermedad, aunque a largo plazo no se consigue completamente la remisión de la enfermedad.
- Se puede decir por lo tanto que la terapia de la CVVR con fluconazol es efectiva.
- En aquellos casos en los que han aparecido resistencias al fluconazol y la infección esta ocasionada por *C. albicans* y *C. glabrata* la terapia con supositorios vaginales de nistatina ha resultado efectiva⁴⁵.
- En pacientes diabéticos la terapia con supositorios vaginales de ácido bórico en una sola dosis de 600 mg/día durante un periodo de 14 días da mucho mejores resultados que la administración de fluconazol vía oral a dosis de 150 mg.
- El ácido bórico es una alternativa segura y económica en aquellas CVVR en las que el tratamiento convencional ha fallado y en aquellos casos en los que han aparecido resistencias a los azoles. No obstante, solo son eficaces mientras se está administrando el tratamiento, cuando se suspende las recaídas suelen ser muy frecuentes.
- En mujeres no embarazadas el tratamiento con itraconazol es igual de seguro y efectivo que el tratamiento con fluconazol.
- El tratamiento de la CVVR con clotrimazol al inicio de los síntomas es preferido por los pacientes al tratamiento profiláctico mensual postmenstrual de óvulos vaginales de 500 mg.
- El uso de probióticos para el tratamiento de las CVVR en aquellas mujeres no embarazadas en la que los antifúngicos están contraindicados son considerados una buena alternativa.
- Cada vez más el uso de terapias alternativas, más naturales y con menos efectos secundarios son una buena alternativa terapéutica adecuada al uso de antifúngicos en las CVVR.

Bibliografía

- 1 Raúl A-GC. Colonización por *Candida* en pacientes no neutropénicos en la unidad de cuidados intensivos. *Med Int Mex.* 2013;29:595-9.
- 2 Martin Lopez JE. Candidiasis (vulvovaginal). *BMJ Clin Evid.* 2015;2015.
- 3 Hamad M, Kazandji N, Awadallah S, Allam H. Prevalence and epidemiological characteristics of vaginal candidiasis in the UAE. *Mycoses.* 2014; 57:184-90.
- 4 Jeanmonod R, Jeanmonod D. Candidiasis, Vaginal (Vulvovaginal Candidiasis). *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing LLC.;* 2017.
- 5 Ilkit M, Guzel AB. The epidemiology, pathogenesis, and diagnosis of vulvovaginal candidosis: a mycological perspective. *Crit Rev Microbiol.* 2011; 37:250-61.
- 6 Cassone A. Vulvovaginal *Candida albicans* infections: pathogenesis, immunity and vaccine prospects. *Bjog.* 2015;122:785-94.
- 7 Eloie-Fadrosh EA, Rasko DA. The human microbiome: from symbiosis to pathogenesis. *Annu Rev Med.* 2013;64:145-63.
- 8 Liu MB, Xu SR, He Y, Deng GH, Sheng HF, Huang XM, et al. Diverse vaginal microbiomes in reproductive-

- age women with vulvovaginal candidiasis. *PLoS One*. 2013;8(11):e79812.
- 9 Kennedy MA, Sobel JD. Vulvovaginal Candidiasis Caused by Non-albicans Candida Species: New Insights. *Curr Infect Dis Rep*. 2010;12:465-70.
 - 10 Foxman B, Muraglia R, Dietz JP, Sobel JD, Wagner J. Prevalence of recurrent vulvovaginal candidiasis in 5 European countries and the United States: results from an internet panel survey. *J Low Genit Tract Dis*. 2013;17:340-5.
 - 11 Usluogullari B, Gumus I, Gunduz E, Kaygusuz I, Simavli S, Acar M, et al. The role of Human Dectin-1 Y238X Gene Polymorphism in recurrent vulvovaginal candidiasis infections. *Mol Biol Rep*. 2014;41(6):6763-8.
 - 12 Anderson MR, Klink K, Cohn A. Evaluation of vaginal complaints. *JAMA*. 2004; 291:1368-79.
 - 13 Pemán J, Zaragoza R, Salavert M. Control y prevención de las infecciones nosocomiales y asociadas a cuidados sanitarios causadas por especies de *Candida* y otras levaduras. *Rev Esp Quimioter*. 2013; 26:298-311.
 - 14 Aguado JM, Ruiz-Camps I, Muñoz P, Mensa J, Almirante B, Vázquez L, et al. Recomendaciones sobre el tratamiento de la candidiasis invasiva y otras infecciones por levaduras de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Actualización 2011. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011; 29:345-61.
 - 15 Zhou X, Westman R, Hickey R, Hansmann MA, Kennedy C, Osborn TW, et al. Vaginal microbiota of women with frequent vulvovaginal candidiasis. *Infect Immun*. 2009; 77:4130-5.
 - 16 Donders GG, Mertens I, Bellen G, Pelckmans S. Self-elimination of risk factors for recurrent vaginal candidosis. *Mycoses*. 2011; 54:39-45.
 - 17 Fischer G, Bradford J. Vulvovaginal candidiasis in postmenopausal women: the role of hormone replacement therapy. *J Low Genit Tract Dis*. 2011;15:263-7.
 - 18 Hildebrand JP, Kansagor AT. *Vaginitis*. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing StatPearls Publishing LLC.; 2017.
 - 19 Donders GG, Sobel JD. *Candida vulvovaginitis: A store with a butterfly and a show window*. *Mycoses*. 2017;60:70-2.
 - 20 Sobel JD, Akins RA. The Role of PCR in the Diagnosis of *Candida* Vulvovaginitis—a New Gold Standard? *Curr Infect Dis Rep*. 2015;17:488.
 - 21 Foxman B, Barlow R, D'Arcy H, Gillespie B, Sobel JD. *Candida* vaginitis: self-reported incidence and associated costs. *Sex Transm Dis*. 2000;27:230-5.
 - 22 Hong E, Dixit S, Fidel PL, Bradford J, Fischer G. Vulvovaginal candidiasis as a chronic disease: diagnostic criteria and definition. *J Low Genit Tract Dis*. 2014;18:31-8.
 - 23 Larsson PG, Forsum U. Bacterial vaginosis—a disturbed bacterial flora and treatment enigma. *Apmis*. 2005;113:305-16.
 - 24 Sobel JD. Recurrent vulvovaginal candidiasis. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;214:15-21.
 - 25 Sobel JD, Faro S, Force RW, Foxman B, Ledger WJ, Nyirjesy PR, et al. Vulvovaginal candidiasis: epidemiologic, diagnostic, and therapeutic considerations. *Am J Obstet Gynecol*. 1998;178:203-11.
 - 26 Dennerstein G. Management of recurrent vaginitis. *Drugs*. 1981;21:231-5.
 - 27 Gunther LS, Martins HP, Gimenes F, Abreu AL, Consolaro ME, Svidzinski TI. Prevalence of *Candida albicans* and non-*albicans* isolates from vaginal secretions: comparative evaluation of colonization, vaginal candidiasis and recurrent vaginal candidiasis in diabetic and non-diabetic women. *Sao Paulo Med J*. 2014;132:116-20.
 - 28 Mills BB. *Vaginitis: Beyond the Basics*. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2017;44:159-77.
 - 29 Quan M. *Vaginitis: diagnosis and management*. *Postgrad Med*. 2010;122:117-27.
 - 30 Matheson A, Mazza D. Recurrent vulvovaginal candidiasis: A review of guideline recommendations. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2017;57:139-45.
 - 31 Reichman O, Moyal-Barracco M, Nyirjesy P. Comment on "Vulvovaginal candidiasis as a chronic disease: diagnostic criteria and definition". *J Low Genit Tract Dis*. 2015;19:e23-4.
 - 32 Rathod SD, Buffler PA. Highly-cited estimates of the cumulative incidence and recurrence of vulvovaginal candidiasis are inadequately documented. *BMC Womens Health*. 2014;14:43.
 - 33 Barnes P, Vieira R, Harwood J, Chauhan M. Self-taken vaginal swabs versus clinician-taken for detection of *Candida* and bacterial vaginosis: a case-control study in primary care. *Br J Gen Pract*. 2017;67(665):e824-e9.
 - 34 Rajalakshmi R, Kalaivani S. Prevalence of asymptomatic infections in sexually transmitted diseases attendees diagnosed with bacterial vaginosis, vaginal candidiasis, and trichomoniasis. *Indian J Sex Transm Dis*. 2016;37:139-42.
 - 35 Bassetti M, Righi E, Montravers P, Cornely OA. What has changed in the treatment of invasive candidiasis? A look at the past 10 years and ahead. *J Antimicrob Chemother*. 2018;73(suppl_1):i14-i25.
 - 36 Xie HY, Feng D, Wei DM, Mei L, Chen H, Wang X, et al. Probiotics for vulvovaginal candidiasis in non-pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;11:CD010496.
 - 37 Pea F, Lewis RE. Overview of antifungal dosing in invasive candidiasis. *J Antimicrob Chemother*. 2018;73(suppl_1):i33-i43.
 - 38 Davies S, Johnson E, White D. How to treat persistent vaginal yeast infection due to species other than *Candida albicans*. *Sex Transm Infect*. 2013;89:165-6.
 - 39 López-Olmos J, Lerma E. Tratamiento de la candidiasis vulvovaginal recidivante: estudio prospectivo comparativo de tres preparados antimicóticos con dosis única durante 6 meses. *Clin Invest Ginecol Obstet*. 2000;27:366-75.
 - 40 Fong IW. The value of treating the sexual partners of women with recurrent vaginal candidiasis with ketoconazole. *Genitourin Med*. 1992;68:174-6.

- 41 Sobel JD. Recurrent vulvovaginal candidiasis. A prospective study of the efficacy of maintenance ketconazole therapy. *N Engl J Med.* 1986;315:1455-8.
- 42 Kukner S, Ergin T, Cicek N, Ugur M, Yesilyurt H, Gokmen O. Treatment of vaginitis. *Int J Gynaecol Obstet.* 1996;52:43-7.
- 43 Sobel JD, Wiesenfeld HC, Martens M, Danna P, Hooton TM, Rompalo A, et al. Maintenance fluconazole therapy for recurrent vulvovaginal candidiasis. *N Engl J Med.* 2004;351:876-83.
- 44 Donders G, Bellen G, Byttebier G, Verguts L, Hinoul P, Walckiers R, et al. Individualized decreasing-dose maintenance fluconazole regimen for recurrent vulvovaginal candidiasis (ReCiDiF trial). *Am J Obstet Gynecol.* 2008;199:613.e1-9.
- 45 Fan S, Liu X, Wu C, Xu L, Li J. Vaginal nystatin versus oral fluconazole for the treatment for recurrent vulvovaginal candidiasis. *Mycopathologia.* 2015;179:95-101.
- 46 Ray D, Goswami R, Banerjee U, Dadhwal V, Goswami D, Mandal P, et al. Prevalence of *Candida glabrata* and its response to boric acid vaginal suppositories in comparison with oral fluconazole in patients with diabetes and vulvovaginal candidiasis. *Diabetes Care.* 2007;30:312-7.
- 47 Iavazzo C, Gkegkes ID, Zarkada IM, Falagas ME. Boric acid for recurrent vulvovaginal candidiasis: the clinical evidence. *J Womens Health (Larchmt).* 2011;20:1245-55.
- 48 Guaschino S, De Seta F, Sartore A, Ricci G, De Santo D, Piccoli M, et al. Efficacy of maintenance therapy with topical boric acid in comparison with oral itraconazole in the treatment of recurrent vulvovaginal candidiasis. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;184:598-602.
- 49 Pitsouni E, Iavazzo C, Falagas ME. Itraconazole vs fluconazole for the treatment of uncomplicated acute vaginal and vulvovaginal candidiasis in non-pregnant women: a metaanalysis of randomized controlled trials. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;198:153-60.
- 50 Fong IW. The value of prophylactic (monthly) clotrimazole versus empiric self-treatment in recurrent vaginal candidiasis. *Genitourin Med.* 1994;70:124-6.
- 51 Roth AC, Milsom I, Forssman L, Wahlen P. Intermittent prophylactic treatment of recurrent vaginal candidiasis by postmenstrual application of a 500 mg clotrimazole vaginal tablet. *Genitourin Med.* 1990;66:357-60.
- 52 Santos CM, Pires MC, Leao TL, Hernandez ZP, Rodriguez ML, Martins AK, et al. Selection of *Lactobacillus* strains as potential probiotics for vaginitis treatment. *Microbiology.* 2016;162:1195-207.
- 53 Falagas ME, Betsi GI, Athanasiou S. Probiotics for prevention of recurrent vulvovaginal candidiasis: a review. *J Antimicrob Chemother.* 2006;58:266-72.
- 54 Gil NF, Martinez RC, Gomes BC, Nomizo A, de Martinis EC. Vaginal lactobacilli as potential probiotics against *Candida* spp. *Braz J Microbiol.* 2010;41:6-14.
- 55 Darvishi M, Jahdi F, Hamzegardeshi Z, Goodarzi S, Vahedi M. The Comparison of vaginal cream of mixing yogurt, honey and clotrimazole on symptoms of vaginal candidiasis. *Glob J Health Sci.* 2015;7:108-16.
- 56 Marangoni A, Foschi C, Micucci M, Nahui Palomino RA, Gallina Toschi T, Vitali B, et al. In vitro activity of *Spirulina platensis* water extract against different *Candida* species isolated from vulvo-vaginal candidiasis cases. *PLoS One.* 2017;12(11):e0188567.
- 57 Watson CJ, Pirodda M, Myers SP. Use of complementary and alternative medicine in recurrent vulvovaginal candidiasis--results of a practitioner survey. *Complement Ther Med.* 2012;20:218-21.
- 58 Aballea S, Guelfucci F, Wagner J, Khemiri A, Dietz JP, Sobel J, et al. Subjective health status and health-related quality of life among women with Recurrent Vulvovaginal Candidosis (RVVC) in Europe and the USA. *Health Qual Life Outcomes.* 2013;11:169.
- 59 Ferris DG, Nyirjesy P, Sobel JD, Soper D, Pavletic A, Litaker MS. Over-the-counter antifungal drug misuse associated with patient-diagnosed vulvovaginal candidiasis. *Obstet Gynecol.* 2002;99:419-25.
- 60 Sobel JD. Epidemiology and pathogenesis of recurrent vulvovaginal candidiasis. *Am J Obstet Gynecol.* 1985;152(7 Pt 2):924-35.
- 61 Dun E. Antifungal resistance in yeast vaginitis. *Yale J Biol Med.* 1999;72:281-5.