

Candidosis vaginal. primera parte: revisión de la clínica, epidemiología y situación de México.

M. C. Javier Pineda-Murillo¹, Dr. en C. Arturo Ángel Cortés-Figueroa², M. C. Teresita del Niño Jesús Uribarren-Berrueta¹, Dra. en C. Laura Rosio Castañón-Olivares¹.

¹ Unidad de Micología. Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México.

² Coordinación de Enseñanza e Investigación del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE.
correo electrónico: lrcastrao@unam.mx

Fecha de Recepción: 6/09/2014

Fecha de Solicitud de Correcciones: 10/12/2014

Fecha de Aceptación: 02/05/2015

Resumen

En esta sección se presentan los datos de diversos autores en cuanto a etiología, epidemiología, fisiopatogenia y el perfil clínico de la candidosis o candidiasis vulvo vaginal, con especial atención al escenario actual en México, país en donde es la única micosis de reporte obligatorio ante las autoridades sanitarias, situación que nos motivó a efectuar la presente revisión bibliográfica. La literatura evaluada contempló el período 2007-2013. La vulvovaginitis por *Candida spp* (VVC), es una infección que habitualmente no se considera incapacitante, aunque sus manifestaciones clínicas pueden dar lugar a gran estrés en las pacientes. En México, los estudios epidemiológicos, han estado enfocados, principalmente, a describir la frecuencia con la que *Candida* se asocia a casos de vulvo vaginitis y la respuesta clínica a diferentes terapias; sin embargo, es evidente la falta de estudios que relacionen la presencia de *Candida* con diversos factores de riesgo, la frecuencia de mujeres que recurren a la automedicación y estudios enfocados a la fisiopatología de la vulvo vaginitis causada por este patógeno. Según la literatura consultada, todas estas circunstancias son conocidas y siguen siendo motivo de estudio en países desarrollados.

Palabras clave Vulvovaginitis, *Candida*, candidosis, candidiasis, México, Latinoamérica, diagnóstico, tratamiento, epidemiología.

Vaginal candidiasis. First part: epidemiology and current state of Mexico.

Abstract

This section presents data from different authors in terms of etiology, epidemiology, physiopathogeny and the clinical profile of vulvovaginal candidiasis or vulvovaginal candidosis, with special attention to the current scenario in Mexico, a country where it is the only mycosis of mandatory reporting to health authorities, situation that motivated us to carry out the present literature review. The assessed literature took into account the 2007-2013 period. The vulvovaginitis by *Candida spp.* (VVC), is an infection that usually is not considered disabling, but its clinical manifestations can give rise to great stress in patients. In Mexico, the epidemiological studies have been focused, primarily, in describing the frequency with which *Candida* is associated with cases of vulvovaginitis and the clinical response to different therapies; However, it is evident the lack of studies that relate the presence of *Candida* with different risk factors, the frequency of women who resort to self-medication and studies focused on the pathophysiology of the vulvovaginitis caused by this pathogen. According to the literature consulted, these circumstances are known and are still cause for study in developed countries.

Keywords: Vulvovaginitis, *Candida*, candidiasis, Mexico, Latin America, diagnosis, treatment, epidemiology

Introducción

La candidosis o candidiasis es una micosis causada por diversas especies de levaduras del género *Candida*, organismos comensales muy frecuentes y causa importante de un amplio espectro de infecciones en piel, mucosas y a nivel sistémico, que pueden manifestarse como enfermedades de poca relevancia clínica, hasta potencialmente mortales. El hallazgo de estos organismos como agentes infecciosos involucrados en enfermedades sistémicas intrahospitalarias, ha aumentado en los últimos años [1, 2]. La distribución geográfica de la candidosis es universal y más de 70% de los casos reportados son causados por *C. albicans* serotipo B [1]. Cualquier tejido puede ser afectado, por lo que existe una gran diversidad de cuadros clínicos, asociados directamente al estado inmunológico del paciente [3]. Las candidosis superficiales (mucosas y piel) son frecuentes, de fácil tratamiento y no atentan contra la vida del paciente, en tanto que las sistémicas de evolución aguda o crónica son generalmente graves. La mayoría de estas infecciones se originan a partir de un foco endógeno (tracto gastrointestinal o respiratorio) aunque no se descarta la participación de fuentes externas [1-4].

El objetivo de esta revisión, es ofrecer la información reciente que existe sobre la vulvovaginitis causada por *Candida spp* (VVC). El trabajo fue dividido en dos secciones: 1). La primera parte contempla la epidemiología, cuadro clínico y fisiopatología y 2) una segunda parte, revisará los métodos diagnósticos, tratamiento y se mostrará la frecuencia de VVC presentada en diversos países de Latinoamérica, con especial atención a la situación de la micosis en México.

Si la mayor parte de información actual sobre VVC, proviene de países desarrollados en los cuales se identifica una calidad óptima en los servicios sanitarios, entonces es muy probable que en los países en vías de desarrollo, como son los latinoamericanos, se presenten frecuencias de infección muy distintas a las reportadas por aquellos otros países. Para confirmar o rechazar lo anterior, se realizó una búsqueda en las bases de datos Medline y Latindex, contemplando un total de 47 publicaciones en revistas del período 2007-2013, dos libros de texto y dos páginas electrónicas especializadas. La búsqueda se efectuó con las palabras clave: candidosis, candidiasis, vulvovaginitis, *Candida spp.*, y anexando el nombre de los países latinoamericanos. Se revisaron revistas indexadas en PubMed, LILACS, PUBLINDEX, en fuentes de acceso gratuito: DOAJ, OJS, e-REVISTAS y en catálogos como Imbiomed y Ulrich. Debido a la escasa información existente en algunos países de Latinoamérica, se incluyeron 10 artículos anteriores al año 2007 e información de revistas regionales de difusión.

Vulvovaginitis infecciosa. La vulvovaginitis (VV) es un término que describe enfermedades de etiología diversa del aparato urogenital femenino, que se caracterizan por inflamación de la vulva y/o vagina. Las VV no infecciosas suponen el 15% y pueden ser debidas al aumento del pH vaginal, reacciones alérgicas, traumatismos, factores térmicos, hormonales, neoplásicos e iatrogenia [4]. Cerca del 80% de los casos son de origen infeccioso, en los que la transmisión sexual ocupa un papel importante [2].

Las infecciones vaginales son comunes en las mujeres de todas las edades y por su frecuencia destacan aquellas debidas a *Candida* (hongo), *Trichomonas* (protozoo) y bacterias [5-16]. En ocasiones la vulvovaginitis es de origen multifactorial, lo que dificulta el diagnóstico y favorece la cronicidad del proceso. *Candida spp.*, se presenta aproximadamente en un tercio de las pacientes diagnosticadas con vulvovaginitis [5, 9, 13-14, 17-26]. Ocasionalmente se reportan casos de candidosis en el aparato genital masculino [3]; un estudio efectuado en 478 hombres demostró a *Candida* en el 26% como colonizante y en 18% como causante de balanitis [27].

En México, las infecciones vaginales son habituales y de acuerdo a diferentes estudios, la frecuencia de aislamiento de *Candida spp.* se estima entre 25 y 50% [2, 10, 14, 16, 20, 25].

Etiología de las vulvovaginitis por *Candida* (VVC). *Candida* (estado anamorfo) es el género de levaduras ubicadas en el filo Ascomycota, que incluye aproximadamente 150 especies [1], sin embargo, entre 85 y 95% de las levaduras aisladas de vagina, pertenecen a la especie *C. albicans*, siguiéndole en frecuencia *C. glabrata* y en menos del 5% especies como *C. krusei*, *C. parasilopsis*, *C. tropicalis* y *C. africana* entre otras [1-4, 22, 28]. *Candida spp.* son levaduras mitospóricas alargadas u ovaladas de 2-6 x 3-9 μm , las cuales se reproducen por gemación a través de blastoconidios. Con excepción de *C. glabrata*, el resto de las especies asociadas a candidosis pueden formar pseudomicelios y *C. albicans* y *C. dubliniensis* además son formadoras de hifas. En todas las especies de *Candida* causantes de vulvovaginitis, existen cepas que muestran diferentes niveles de resistencia ante los azólicos, aunque las reportadas con mayor frecuencia son *C. krusei* (resistencia intrínseca) y *C. glabrata* (resistencia primaria). Asimismo aunque escaso, también existe el reporte de cepas de *Candida* resistentes a otros antifúngicos distintos a los azólicos [1, 22, 28-35].

Las levaduras con o sin blastoconidios se asocian con la colonización asintomática de la vagina y como medio de transmisión, mientras que las levaduras productoras de hifas, se identifican en las vaginitis sintomáticas [1, 3, 18, 26].

Aunque clínicamente no es posible identificar la especie de *Candida* causante de la vaginitis, las especies no-*C. albicans* generalmente se asocian con recurrencia y resistencia al tratamiento estándar. Las infecciones por especies no-*C. albicans* han aumentado su frecuencia debido a: 1) tratamiento con dosis única; 2) dosis bajas de azoles y 3) abuso en el uso de antimicóticos [1, 4, 22].

En México, la literatura refiere que *C. albicans* se aísla principalmente de las VVC y el segundo lugar en frecuencia es ocupado por diferentes especies, dependiendo del tipo de paciente y la población muestreada [14, 36-39].

Epidemiología. La vulvovaginitis por *Candida* es un problema común asociado a altos índices de morbilidad. En los Estados Unidos de América (EEUU), los signos y síntomas vaginales constituyen una de las principales causas por las que las mujeres buscan el asesoramiento de ginecólogos, con reportes de más de 10 millones de consultas al año y representa 25% de las infecciones vaginales [3-4, 22].

La incidencia de colonización vaginal por *Candida spp.* en mujeres embarazadas se considera aproximadamente de 10 a 50%. *Candida spp.* se puede aislar del tracto vaginal en 20 a 30% de las mujeres no embarazadas asintomáticas saludables, en un solo punto en el tiempo y en hasta el 70% si se realiza el seguimiento longitudinal por un periodo de un año [6, 14, 35, 40-43]. Los estudios efectuados en EEUU han estimado que el costo del evento es significativo alcanzando un billón (10⁹) de dólares por año [22]. Debido a que los signos y síntomas de la VVC son similares a los de varias otras infecciones genitales, es muy difícil confirmar el diagnóstico de infección por levaduras basándose exclusivamente en la observación clínica; inclusive los resultados del diagnóstico microbiológico pueden verse alterados y ser reportados de manera equivocada como negativos, situación que se asocia con automedicación, frecuente por la disposición fácil de los antifúngicos tópicos y orales; asimismo dichos resultados falsos negativos contribuyen con cierta frecuencia a que el problema infeccioso real, sea diagnosticado como una vulvovaginitis idiopática [3-4, 22].

Es poco común el hallazgo de levaduras en el pene de hombres que son parejas de mujeres colonizadas por *Candida* [2-4, 27].

Factores de riesgo. Diversos reportes mencionan que la infección se manifiesta con frecuencia en zonas de clima cálido; sin embargo, la VVC se considera una entidad asociada a situaciones genéticas (mayor prevalencia en mujeres de piel negra, personas con grupo sanguíneo ABO y fenotipo Lewis, historia familiar de vaginitis y pacientes atópicos) [1, 4, 22, 44-45] y se considera que la infección se relaciona de manera fundamental con la situación inmunológica de las pacientes [3, 2, 44-51].

El aumento en las concentraciones de hormonas sexuales, como el estrógeno en el embarazo, se correlaciona con el aumento del glicógeno del tejido vaginal, creando un ambiente rico en carbohidratos para el desarrollo de *Candida* [35, 40-41]. Se considera que la prevalencia de *Candida* en el embarazo aumenta de acuerdo a las semanas de gestación y tiene su pico en el tercer trimestre [42-43]. La candidosis vulvovaginal se ha asociado con un aumento en el riesgo de corioamnionitis en el embarazo, el síndrome de vestibulitis de vulva y parto prematuro [14, 40-43].

El uso de métodos anticonceptivos orales o locales como el dispositivo intrauterino (DIU), diafragmas y condones se ha vinculado con la infección. *Candida* es capaz de producir una bio-película sobre el DIU que puede servir como reservorio en la infección y también es capaz de metabolizar algunos compuestos de las sustancias espermicidas como el nonoxinol-9, lo cual altera la microbiota y favorece la adhesión de *Candida* al epitelio vaginal [22, 44-46].

La prevalencia de la candidosis vulvovaginal es mayor en mujeres obesas y aquellas con diabetes *mellitus* descompensada, no así en mujeres diabéticas controladas; la levadura aislada con mayor frecuencia es *C. glabrata* [3, 10, 35-36].

Es frecuente la presencia de *Candida spp.* después del uso tópico vaginal o sistémico de antibióticos (28% a 33%) debido a eliminación de bacterias vaginales comensales en mujeres previamente colonizadas. Asimismo, el estrés crónico involucra cambios negativos en la inmunidad, lo que predispone a una mayor incidencia de VVC [22, 45-47].

La transmisión sexual posterior al coito por *Candida* es más frecuente en mujeres en la segunda década de la vida y es posible la transmisión por relaciones oro-genitales [22, 32-33, 45].

La intolerancia oral a la glucosa y dietas con alto contenido de carbohidratos, la distancia ano-vaginal corta (< 3cm), la higiene vaginal con jabones perfumados, baño de burbujas, aerosoles, polvos, la depilación genital, historia previa de vaginitis bacteriana, uso de toallas y tampones durante el periodo menstrual, dermatosis de vulva, terapia de reemplazo hormonal uso de cortico-terapia prolongada y edad mayor a 40 años se consideran factores de riesgo para la VVC recurrente [41, 44-47].

Contrario a lo que se ha teorizado, las investigaciones efectuadas por diversos autores indican que los hábitos higiénicos inadecuados y el tipo de prenda interior no se han asociado contundentemente con el desarrollo de la enfermedad [22, 44-46].

En México los estudios epidemiológicos, han estado enfocados, principalmente, en dos campos 1) describir la frecuencia con la que *Candida* se asocia a casos de VV, así como la identificación de las especies relacionadas y 2) la respuesta clínica a diferentes terapias y modos de administración. Los estudios han sido efectuados en diversas poblaciones: niñas, adolescentes con y sin vida sexual activa, mujeres mayores de edad antes y después de la menopausia, trabajadoras sexuales [10, 20, 37]. Es evidente la falta de estudios que relacionen la presencia de *Candida* con diversos factores de riesgo, la frecuencia de mujeres que recurren a la automedicación y la asociación de la infección en mujeres con enfermedades crónicas o debilitantes.

Fisiopatología. *Candida* se considera un organismo comensal de la vagina [1-4]. Los porcentajes de aislamiento en mujeres que no presentan signos ni síntomas de infección oscilan entre 17 y 75%, con bajas concentraciones de levaduras [22-27]. La conversión de *Candida* de comensal a patógeno es consecuencia directa de la combinación de factores inmunitarios dependientes del huésped y de la virulencia propia de *Candida* [3, 22].

Factores de virulencia. *Candida* obtiene acceso al lumen vaginal principalmente a partir de la región perianal adyacente; los cambios en el ambiente local determinarán el inicio de la historia natural de la enfermedad [1, 3, 48]. La colonización de la vagina requiere la adherencia de las levaduras a las células epiteliales por medio de mananoproteínas (adhesinas). La infección es mediada por enzimas proteolíticas, fosfolipasas y aspartil-proteinasas que son sintetizadas a partir de los genes *SAP1*, *SAP2* y *SAP3*. *Candida* spp. también produce gliotoxina, molécula que inhibe la actividad fagocítica de las células del sistema inmune innato. El desarrollo de blastoconidios y pseudohifas, destruye las células del epitelio vaginal por invasión directa [1, 22, 48]. Asimismo, las levaduras son capaces de unirse a hierro-ferroso (Fe⁺) y desplegar resistencia a diversos antifúngicos. El principal mecanismo de resistencia a los antifúngicos azólicos en *Candida albicans* es la mutación en el gen *ERG11* que codifica una enzima esterol-desmetilasa que evita la unión levadura-compuesto azólico; en otras especies, es la mutación del gen *ERG3* (C5-6-esterol reductasa), lo que incrementa la resistencia [49]. En *C. albicans* y *C. glabrata* la resistencia al fluconazol se debe a la expulsión del azólico del interior de la levadura por intervención de la molécula de ATP y otros facilitadores de transporte [1, 22, 49].

Factores inmunológicos. La ecología vaginal se compone de una red de microorganismos compleja, donde los lactobacilos son especies predominantes, productores de ácido láctico (pH ≤ 4.5), lo que protege a la vagina contra microorganismos ascendentes desde el tracto gastrointestinal. Los lactobacilos también pueden producir peróxido de hidrógeno que inhibe la adhesión de las estructuras fúngicas a los tejidos. En el huésped, la defensa implica la presencia de células de Langerhans HLA-DR+ en el epitelio de la vulva y de

la mucosa vaginal y cervical. Las células T, en su mayoría células CD8+, se localizan en todo el tejido vulvovaginal y una proporción significativa expresa perforina y TIA-1 (proteína de unión citotóxica), ambas sugerentes de capacidad citolítica. Las células T CD4+, predominan en la submucosa vaginal, cérvix y trompas de Falopio. Después de la estimulación antigénica, células T y células B secretoras específicas de IgA, migran a los tejidos mucosos en las regiones de la lámina propia del tracto genitourinario. Las CD4+ cooperadoras subtipos Th1 y Th2 secretan una serie de citocinas en respuesta al antígeno identificado; las Th2 actúan directamente sobre las células B para inducir su diferenciación en células plasmáticas, productoras de IgA específica anti-*Candida* [1, 22, 50-51].

Relación huésped-parásito. Por lo anteriormente expuesto, se concluye que tanto la inmunidad innata, como la adaptativa (celular y humoral) tienen una importante participación en el establecimiento de *Candida* como comensal o patógeno. Cabe enfatizar que: 1) la protección inmunológica contra *Candida* y el control de la candidosis en las mucosas, depende en gran medida de la inmunidad mediada por células, especialmente linfocitos tipo Th1, mientras que 2) los anticuerpos anti-*Candida* tienen como función primordial, controlar la presencia y el crecimiento de la levadura y así *Candida* spp. puede persistir en la mucosa vaginal de mujeres sanas, pero sin causarles problemas; 3) la inhibición de las formas hifales, lograda por mediadores de inmunidad innata o adaptativa, evita el establecimiento de la enfermedad, mas no la colonización y 4) cualquier defecto inmunológico local que implique una deficiencia en el componente secretor o en la producción de las diferentes clases de inmunoglobulinas, puede tener una influencia enorme en la “transformación” de *Candida* comensal a patógena.

En México no se tiene el registro de estudios enfocados a la fisiopatología de la vulvovaginitis causada por *Candida*, y tampoco existen datos de análisis de las características fisiológicas que relacionen la virulencia de *Candida* spp., con los procesos clínicos de donde fueron aisladas; sin embargo, podemos deducir que no existen variaciones importantes respecto a las condiciones descritas en otros países, en la relación huésped-parásito.

Características clínicas. Los signos y síntomas vaginales tienen un impacto significativo en la calidad de vida de las mujeres y en los sistemas de salubridad. La candidosis vulvovaginal comprende un espectro que abarca los tipos de infección: agudo, recurrente o crónico [4, 22].

La candidiasis vulvo vaginal aguda es la presentación clínica más usual y se caracteriza por prurito, dolor vaginal, ardor vulvar, dispareunia, disuria y olor levemente desagradable. En la exploración física se advierten eritema y edema vulvar, fisuras, lesiones papulo-pustulosas, placas amarillentas-blancas en las paredes de la vagina y cuello uterino y descarga vaginal que varía de acuosa a grumosa espesa (consistencia de requesón); el espectro clínico suele exacerbarse durante la semana previa a la menstruación. Se estima que hasta un 75% de las mujeres llega a experimentar dicho cuadro agudo al menos una vez en su vida [15-20, 52-55].

La candidosis vulvo vaginal recurrente se define como la presencia de al menos cuatro episodios al año, sintomáticos y documentados, con resolución de síntomas entre los episodios. Tiene una prevalencia de aproximadamente 5% en las mujeres de edad reproductiva y finalmente, la presencia de manifestaciones clínicas persistentes (sin remisiones entre eventos infecciosos), define a la VVC crónica en la cual la paciente suele mejorar durante el periodo menstrual y con el uso de antifúngicos. [15-20, 22].

Quizá el único signo que podría considerarse como patognomónico de la VVC sea aguda o recurrente, es la presencia de placas membranosas blanco-amarillas sobre las paredes vaginales; el resto de las características clínicas de la vulvo vaginitis son inespecíficas, pues en la práctica clínica, con sutiles diferencias, otros agentes infecciosos causan los mismos signos y síntomas que *Candida* spp; por lo anterior, se recomienda que el examen físico en la mujer incluya: palpación abdominal (para descartar dolor), una evaluación de la vulva, revisión con espejo vaginal (inspección de paredes vaginales y cérvix; cantidad, consistencia y color de la secreción), un examen pélvico bi-manual [4, 11, 22, 53] y para hacer el diagnóstico certero e identificar al agente etiológico, es necesario recurrir a los exámenes de laboratorio [4, 8, 22].

Como se mencionó en el capítulo de epidemiología, desafortunadamente, los episodios agudos de VV en apariencia causados por *Candida* spp. son automejorados con antimicóticos o manejados empíricamente, ya que con frecuencia el médico confía en la exploración física, así como en el relato de la sintomatología de la paciente y concluye erróneamente que son elementos suficientes para elaborar el diagnóstico clínico de la VVC [8-11, 15-20]. Hay que tener siempre presente la importancia del diagnóstico microbiológico correcto ya que cuando la vulvo vaginitis persiste, representa un estrés psicológico e impacto negativo en la calidad de vida de la paciente [52-55].

Aunque es un hallazgo poco común, es posible encontrar levaduras en el pene de hombres parejas de mujeres colonizadas por *Candida*; estos casos suelen cursar asintomáticos o pueden presentar eritema y prurito transitorios posterior al coito. La balanitis causada por *Candida* se caracteriza por la presencia de pápulas o pústulas localizadas al glande con discreto eritema y dolor. En casos severos o crónicos los cambios inflamatorios en glande y prepucio son persistentes [27].

Las características clínicas de la vulvovaginitis por *Candida* en México, no varían en cuanto a su presentación, con relación a lo que sucede en otros países. Por lo que respecta al manejo de la candidosis vaginal la gran mayoría de las mujeres son diagnosticadas y tratadas aún sin la confirmación micológica. En México, los anuarios de morbilidad comprendidos entre los años 2010-2012, no reportaron ningún caso de infección por *Candida* en el género masculino [25].

Discusión

La revisión efectuada, nos muestra que la candidiasis es una infección vaginal muy frecuente considerada en muchos países como un problema de salud pública.

Los estudios epidemiológicos son muy diversos en los distintos países, en algunos ni siquiera hay estadísticas que muestren la frecuencia de infección, mientras que en otros es de reporte obligado, estando actualizados en sus reportes.

Lo que se hace evidente, es la escasez de estudios básicos que expliquen la fisiopatología de la enfermedad.

Las conclusiones finales de la revisión, se encontrarán anotadas en la segunda parte de este trabajo.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Agradecimientos

Este trabajo fue parte del servicio social del Médico Cirujano Javier Pineda Murillo. Se agradece a las especialistas María Teresa Gorráez de la Mora (anatomía patológica) y Beatriz RicoVerdín (división de epidemiología) del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, su apoyo académico.

Referencias

1. Calderone RA, Clancy CJ. *Candida* and Candidiasis. 2a. Ed. Washington: ASM Press, 2011:544.
2. Núñez-Velasco S, Jiménez-Cornejo MC. Candidiasis. *Hipoc Rev Med* 2011;24: 12-15.
3. Nyirjesy P, Sobel JD. Genital mycotic infections in patients with diabetes. *Postgrad Med* 2013;125: 33-46.
4. Schorge JO, Schaffer JI, Halvorson LM, Hoffman BL, Bradshaw KD, Cunningham GF. *Williams gynecology*. China: McGraw-Hill Co, 2008: 62-64.
5. Azzam-W M, Cermeño-Vivas JR, Orellán-García Y, Penna VSJ. Vulvovaginitis por *Candida* spp. y *Trichomonas vaginalis* en mujeres sexualmente activas. *Invest Clin* 2002;43: 3-13.
6. Solano SLE. Estudio sobre agentes etiológicos de vaginitis en la mujer grávida costarricense. *Rev Biol Trop* 2002;50: 1-15.
7. Guillén M, Moreno F, López M, Omaña T, Altuve F, Toro M. Hallazgos microbiológicos cervicovaginales en pacientes de pesquisa de cáncer. *Rev Fac Farm* 2003;45: 8-12.
8. García PJ, Chavez S, Feringa B, Chiappe M, Li W, Jansen KU, et al. Reproductive tract infections in rural women from the highlands, jungle, and coastal regions of Peru. *Bull World Health Organ* 2004;82: 483-492.
9. Araujo Oliveira F, Pflieger V, Lang K, Heukelbach J, Miralles I, Fraga F, et al. Sexually transmitted infections, bacterial vaginosis, and candidiasis in women of reproductive age in rural Northeast Brazil: a population-based study. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2007;102: 751-756.
10. González-Pedraza Avilés A, Ortiz Zaragoza C, Dávila Mendoza R, Valencia Gómez CM. Infecciones cervicovaginales más frecuentes; prevalencia y factores de riesgo. *Rev Cubana Ginecol* 2007;33: 1-12.
11. Medécigo A, Arrieta R, Cabrera L, Machorro J, Rios B, Valádez F, et al. Guía de práctica clínica, diagnóstico y tratamiento de la vaginitis infecciosa en mujeres en edad reproductiva, en el primer nivel de atención. México: Secretaría de Salud; 2009: 1-37. Disponible en: http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/081_GPC_Vaginitisinfec1NA/Vaginitis_ER_CENETEC.pdf Fecha de consulta: Enero 2014.
12. Ángel-Müller E, González MP, Núñez L, Pacheco J, Tolosa JE, Díaz LA, et al. Frecuencia de infecciones del tracto genital femenino en mujeres sintomáticas y uso de pruebas rápidas para su diagnóstico en dos poblaciones de Bogotá (Colombia) 2008, estudio piloto. *Rev Colomb Obstet Ginecol* 2010;61: 220-230.

13. Dai Q, Hu L, Jiang Y, Shi H, Liu J, Zhou W, *et al.* An epidemiological survey of bacterial vaginosis, vulvovaginal candidiasis and trichomoniasis in the Tibetan area of Sichuan province, China. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010;150: 207-209.
14. Lara-Ávila L, Morgan-Ortiz E, Muñoz-Estrada VF, Rubio-Rodríguez MZ, Gómez Llanos-Navidad M, Lizárraga-Gutiérrez CL. Infección por *Candida* y vaginosis bacteriana y su asociación con parto pre-término y ruptura prematura de membranas. *Rev Med UAS* 2010;1: 13-20.
15. Varona Sánchez JA, Almiñaque González MC, Borrego López JA, Formoso Martín LE. Vulvovaginitis en niñas y adolescentes. *Rev Cubana Obstet Ginecol* 2010;36: 73-85
16. Valdéz-García JA, Abad Camacho MT, Vallejos Medic C, Pozos Rocha J, Enríquez Guerra MA, Téllez Rubio A. Prevalencia y características clínicas de enfermedades de transmisión sexual en mujeres atendidas en el Hospital Universitario de Puebla durante el 2008. *De Medicinis Expertis Rev Cient Fac Med* 2011;1: 26-36.
17. Mendoza M, González I, Bellorín EJ, Salazar W, Mendoza L, Zambrano EA, *et al.* Aislamiento, identificación y serotipificación de levaduras obtenidas del flujo vaginal en pacientes con clínica de vaginitis. *Invest Clin* 1999;40: 25-36.
18. Llovera Suárez V, Perurena Lancha MR. Identificación de levaduras de exudados vaginales: características clínicas asociadas a la candidiasis. *Rev Cubana Med Trop* 2004;56: 1-9.
19. Hidalgo LA, Chedraui PA, Chávez MJ. Obstetrical and neonatal outcome in young adolescents of low socio-economic status: a case control study. *Arch Gynecol Obstet* 2005;271: 207-211.
20. Buitrón García R, Bonifaz A, Amancio Chassin O, Basurto Kuba E, Araiza J, Romero Cabello R. Correlación clínico-micológica de la candidiasis vulvovaginal. *Ginecol Obstet Mex* 2007;75: 68-72.
21. De Sousa A, Mata G, Camejo MI. Citología cervical de trabajadoras sexuales y mujeres del servicio de planificación familiar de la Unidad Sanitaria de Los Teques. *Rev Obstet Ginecol Venez* 2007;67: 238-245
22. Sobel J. Vulvovaginal candidosis. *Lancet* 2007;369: 1961-71.
23. Andrioli LJ, Andrade Oliveira GS, Souza Barreto C, Lima Souza Z, Haun de Oliveira MC, Mauricio Cazorla I, Fontana R. Frequency of yeasts in vaginal fluid of women with and without clinical suspicion of vulvovaginal candidiasis. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2009;3: 300-304.
24. Mahmoudi M, Zafarghandi S, Abbasabadi B, Tavallaee M. The epidemiology of *Candida* species associated with vulvovaginal candidiasis in an Iranian patient population. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011;155: 199-203.
25. Anuario de morbilidad 2012. Dirección General de Epidemiología. Secretaría de Salud. Disponible en: <http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/anuario/html/anuarios.html> Fecha de consulta: Marzo, 2014
26. Watson C, Fairley C, Grando D, Garland S, Myers S, Pirota M. Associations with asymptomatic colonization with *Candida* in women reporting past vaginal candidiasis: an observational study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013;169: 376-379.
27. Lisboa C, Santos A, Dias C, Azevedo F, Pina-Vaz C, Rodrigues A. *Candida* balanitis: risk factors. *JEADV* 2010;24: 820-826
28. Romeo O, Criseo G. *Candida africana* and its closest relatives. *Mycoses*. 2011;54:475-86
29. Cardona-Castro N, Revankar SG, Ortiz P, Cuervo C, Kirkpatrick WR, McAtee RK, *et al.* Proteinase detection, DNA typing and antimycotic susceptibility of *Candida* isolates from Colombian women with vulvovaginal candidiasis. *Rev Iberoam Micol* 2002;19: 89-94.
30. Darce Bello M, Gonzalez A, Barnabé C, Larrouy G. First characterization of *Candida albicans* by random amplified polymorphic DNA method in Nicaragua and comparison of the diagnosis methods for vaginal candidiasis in Nicaraguan women. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2002;97: 985-989.
31. Arechavala AI, Bianchi MH, Robles AM, Santiso G, Negroni R. Identificación y sensibilidad frente a fluconazol y albaconazol de 100 cepas de levaduras aisladas de flujo vaginal. *Rev Iberoam Micol* 2007;24: 305-308.
32. Gross NT, Arias ML, Moraga M, Baddasarrow Y, Jarstrand C. Species distribution and susceptibility to azoles of vaginal yeasts isolated prostitutes. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2007;10: 1-5.
33. Dos Reis Corrêa P, Dos Santos David PR, Perpétua Peres N, Cássia da Cunha K, Gottardo de Almeida MT. Phenotypic characterization of yeasts isolated from the vaginal mucosa of adult women. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2009;31: 177-181.
34. Giusiano G, Rojas F, Toma-Vanacore S, Mangiaterra M. Frecuencia y perfil antifúngico de especies de *Candida* spp. aisladas de exudados vaginales de niñas premenárquicas. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2009;27: 425-434.
35. Babic M, Hucik M. *Candida albicans* and non-*albicans* species as etiological agent of vaginitis in pregnant and non-pregnant women. *Bosn J Basic Med Sci* 2010;10: 89-97.
36. Buitrón García-Figueroa R, Araiza-Santibañez J, Basurto-Kuba E, Bonifaz-Trujillo A. *Candida glabrata*: un oportunista emergente en vulvovaginitis. *Cir Ciruj* 2009;77: 455-460.
37. Sánchez-Hernández JA, Rivera-Tapia JA, Coyotécatl-García LL, Mendoza-López E. Incidencia de *Candida albicans* en pacientes estudiadas en la ciudad de Puebla, México. *Acta Científica Estudiantil* 2009; 7:191-195.
38. Cortés-Figueroa AA, Aguilar-Santana A, Carrera-Martínez O, Juárez S, Bazán-Mora E, Castañón-Olivares LR. Sensibilidad y especificidad entre dos medios cromogénicos para la identificación de *Candida* spp. *Enf Inf Microbiol* 2010;30: 78-82
39. López-García A, Ruiz-Tagle A, Pérez-Tlacomulco A, Mauleón-Montero A, Sánchez-Hernández JA, Rivera-Tapia JA. Prevalencia de diversas especies de *Candida* en mujeres con displasia cervical en un hospital de la ciudad de Puebla, México. *Rev Latinoamer Patol Clin* 2012;59: 101-106

40. Castillo Huerta E, Garibay Valencia M, Mirabent-González JF. Eficacia del ketoconazol y la clindamicina vaginal vs clindamicina oral en la prevención de la rotura prematura de membranas. *Ginecol Obstet Mex* 2008;76: 373-80.
41. Baris A, Ilkit M, Burgut R, Ferhat I, Tuncay F. An evaluation of risk factors in pregnant women with candida vaginitis and the diagnostic value of simultaneous vaginal and rectal sampling. *Mycopathologia* 2011;172: 25-36.
42. Basili Dias L, De Souza Carvalho M, Walderez Szeszs M, Meirelles Filho J, Christine Hahn R. Vulvovaginal candidiasis in Mato Grosso, Brazil: pregnancy status, causative species and drug tests. *Braz J Microbiol* 2011;42: 1300-1307.
43. Roberts C, Rickard K, Kotsio G, Morris J. Treatment of asymptomatic vaginal candidiasis in pregnancy to prevent preterm birth: an open-label pilot randomized controlled trial. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2011;11: 18.
44. Donders G, Mertens I, Bellen G, Pelckmans S. Self-elimination of risk factors for recurrent vaginal candidosis. *Verlag GmbH Mycoses* 2009;54: 39-45.
45. Jankovic S, Bojovic D, Vukadinovic D, Daglar E, Jankovic M, Laudanovic D, *et al.* Risk factors for recurrent vulvovaginal candidiasis. *Vojnosanit Pregl* 2010;67: 819-824.
46. Baris A, Ilkit M, Akar T, Burgut R, Demir C. Evaluation of risk factors in patients with vulvovaginal candidiasis and the value of ChromID *Candida* agar versus Chromagar *Candida* for recovery and presumptive identification of vaginal yeast species. *Med Mycol* 2011;49: 16-2.
47. Fischer G, Bradford J. Vulvovaginal candidiasis in postmenopausal women: the role of hormone replacement therapy. *J Low Genit Tract Dis* 2011;15: 263-267.
48. Modrzewska B, Kurnatowski P. Selected pathogenic characteristics of fungi from the genus *Candida*. *Ann Parasitol* 2013;59:57-66.
49. Marchaim D, Lemanek L, Bheemreddy S, Kaye K, Sobel J. *Candida albicans* vulvovaginitis. Fluconazole-resistant. *Obstet Gynecol* 2012;120: 1407-1414.
50. Weissenbacher T, Witkin S, Gengelmaier A, Scholz C, Friese K, Mylonas I. Relationship between recurrent vulvovaginal candidosis and immune mediators in vaginal fluid. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009;144: 59-63.
51. De Bernardis F, Boccanera M, Cassone A. The role of humoral immunity against vaginal *Candida* infection. *Istituto Superiore di Sanità* 2011;1: 345-355.
52. Duque C, Gómez B, Uribe O, Alarcón J, Soto F, Uran L, *et al.* Caracterización de la candidiasis vulvovaginal en mujeres de la ciudad de Medellín, Colombia. *Nova-Publicación Científica en Ciencias Biomédicas* 2009;7: 111-174.
53. Arrieta-Pérez RT, Lona-Calixto B. Instrumento para medir aptitud clínica del médico familiar en cervicovaginitis. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2011;49: 307-309.
54. Bologno R, Díaz YM, Giraudo MC, Fernández R, Menéndez V, Brizuela JC, y cols. Importancia del estudio del balance del contenido vaginal (bacova) en el control preventivo de las trabajadoras sexuales. *Rev Argent Microbiol* 2011;43: 246-250.
55. Hong E, Dixit S, Fidel P, Bradford J, Fischer G. Vulvovaginal candidiasis as a chronic disease: diagnostic criteria and definition. *J Low Genit Tract Dis* 2013;00: 1-8.