

Candidosis vaginal. Revisión de la literatura y situación de México y otros países latinoamericanos

Javier Pineda-Murillo¹, xavpineda@gmail.com, Cortés-Figueroa Arturo Ángel², Uribarren-Berrueta Teresita del Niño Jesús¹, Castañón-Olivares Laura Rosio¹.

1. M.C. Unidad de Micología. Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México,
2. Dr. En C. Coordinación de Enseñanza e Investigación del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE.

Fecha de recepción Julio 28 de 2015
Fecha de correcciones agosto 9 de 2015
Fecha de aceptación junio 30 de 2016
Fecha de publicación enero 31 de 2017

Resumen

Las levaduras del género *Candida* causan enfermedades en los humanos que abarcan desde infecciones superficiales no graves, hasta sistémicas y potencialmente mortales. La candidiasis o candidosis, es el origen común de enfermedad vaginal y aunque es una infección no considerada como incapacitante, suele causar síntomas molestos que alteran la conducta del paciente. En México se considera la única micosis de reporte obligatorio ante las autoridades sanitarias. Por lo anterior, en este trabajo se efectuó una revisión bibliográfica para conocer el estado del arte de la vulvovaginitis causada por *Candida* spp. (VVC), y ofrecer una breve descripción acerca de la frecuencia presentada por esta infección en diversos países de Latinoamérica, con especial énfasis en México. Se muestra que las frecuencias de VVC en Latinoamérica, son muy parecidas a las reportadas en países como Estados Unidos de América; asimismo, *Candida albicans* sigue prevaleciendo como el principal agente etiológico. Las diferencias encontradas entre países desarrollados con respecto a los latinoamericanos, consisten básicamente en los métodos diagnósticos y el tipo de tratamiento. Desafortunadamente, en México, a pesar de que la VVC ocupa el noveno lugar entre las 20 principales causas de enfermedad del país, en muy pocos casos se efectúa la identificación de la especie causante, lo que constituye un dato de importancia epidemiológica, considerado como la base para investigar los factores que aumentan el riesgo de contagio, en especial por especies *Candida* no-albicans y para determinar si la enfermedad es prevenible o controlable.

Palabras clave: Vulvovaginitis, *Candida*, candidosis, candidiasis, México, Latinoamérica.

Copyright © Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Tecnológica de Pereira. 1995-2017. Todos los derechos reservados*.

Vaginal Candidiasis, current situation of Mexico and other Latin American countries

Abstract

Yeasts of the genus *Candida* cause diseases in humans ranging from superficial, non-serious, to systemic and potentially life-threatening infections. Candidiasis or thrush, is the common origin of vaginal disease and although it is not considered disabling, infection usually cause troublesome symptoms that alter the behavior of the patient. In Mexico it is considered the unique mycosis of mandatory reporting to health authorities. Therefore, in this work a literature review was conducted to know the state of the art of the vulvovaginitis caused by *Candida* spp. (VVC), as well as provide a brief description about the frequency presented by this infection in different countries of Latin America, with special emphasis on Mexico. It shows that the frequencies of VVC in Latin America, are very similar to those reported in countries such as the United States of America; in addition, *Candida albicans* still prevails as the main etiologic agent. The differences found between developed countries with respect to Latin American countries basically consist of the diagnostic methods and the type of treatment. Unfortunately, in Mexico, while the VVC ranks ninth among the 20 principal causes of disease in the country, in very few cases is carried out the identification of the causative species, which constitutes a fact of epidemiological importance, considered as the basis for investigating the factors that increase the risk of infection, especially by *Candida* non-albicans species and to determine if the disease is preventable or controllable.

Keywords Vulvovaginitis, *Candida*, candidiasis, Mexico, Latin America

Copyright © Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Tecnológica de Pereira. 1995-2017. All rights reserved*.

Introducción

La candidosis o candidiasis es una micosis causada por diversas especies de levaduras del género *Candida*. 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 sobre la vulvovaginitis causada por *Candida* spp (VVC), con respecto a: cuadro clínico, fisiopatología, métodos diagnósticos y tratamiento, así como el investigar las frecuencias de VVC presentadas 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 los países desarrollados. Para confirmar o desaprobar 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. La búsqueda se efectuó con las palabras clave: candidosis, candidiasis, vulvovaginitis, *Candida* spp., anexando el nombre de los países latinoamericanos (Argentina, Bolivia, Cuba, etcétera). La búsqueda se realizó en revistas indizadas 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 *Trichomonas* (protozoo), *Candida* (hongo) 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 comunes 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. *C. glabrata* es conocida por su resistencia natural a los antimicóticos azólicos mientras que cepas de otras especies, entre ellas *C. albicans*, *C. krusei*, *C. parasilopsis*, *C. guilliermondii*, *C. famata*, *C. tropicalis* muestran variabilidad ante 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, pero 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 [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].

El costo del evento es significativo y ha sido estimado en EEUU en 1.0 billón de dólares por año. La disposición fácil de los medicamentos antifúngicos tópicos y orales, se asocia con automedicación frecuente, lo que complica el cuadro clínico, el diagnóstico y el tratamiento, pues pueden obtenerse resultados falsos negativos cuando el medicamento se ha administrado antes de la confirmación microbiológica del laboratorio [3-4, 22]. En algunos casos no es posible dilucidar algún factor, estableciéndose el diagnóstico de candidosis vulvovaginal idiopática. Es poco común el hallazgo de levaduras en el pene de hombres 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 carbono para el desarrollo de *Candida* [35, 40-41]. Se considera que en el embarazo la prevalencia de *Candida* 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, con 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 han 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. posterior al 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, que predispone a una mayor incidencia de VVC [22, 45-47].

La transmisión sexual poscoital 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 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 corticoterapia 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 ha considerado 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*, codificadora de 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 los facilita-transportadores [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 ($pH \leq 4.5$), lo que protege a la vagina contra microbios 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 a través de la vía inmunológica común. Las CD4+ cooperadoras en sus 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 todo lo anteriormente expuesto, cabe enfatizar que: 1) la protección inmunológica contra *Candida* depende de los anticuerpos y de la adecuada activación del sistema del complemento aunque, a pesar de la inmunidad adaptativa,

Candida spp. puede persistir en la mucosa vaginal de mujeres sanas, sin causar problemas; 2) 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 3) 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*, así como 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 vulvovaginal 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 papulopustulosas, 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), espectro clínico que 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]. Los episodios agudos de infección de VVC son auto medicados con antimicóticos o manejados empíricamente por los médicos sin la obtención de cultivos [8-11, 15-20]. La candidosis vulvovaginal 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. La presencia de manifestaciones clínicas persistentes (sin remisiones entre eventos infecciosos), define a la VVC crónica [15-20, 22]. La paciente suele mejorar durante el periodo menstrual y con el uso de antifúngicos. Las muestras de secreciones vaginales no siempre demuestran *Candida*, a pesar de una fuerte asociación etiológica identificada en la consulta clínica. Dicho cuadro representa un gran estrés psicológico y un impacto negativo en la calidad de vida de la paciente [52-55].

El examen físico debe incluir: palpación abdominal (descartar dolor), una evaluación de la vulva, revisión con espejo vaginal (inspección de paredes vaginales y cérvix; cantidad, consistencia y color de la secreción) y un examen pélvico bi-manual [4, 11, 22, 53]. La adecuada elaboración de la exploración física, así como el relato de la sintomatología de la paciente son un pilar fundamental en el diagnóstico clínico de la VVC; sin embargo, para hacer el diagnóstico etiológico es necesario recurrir a los exámenes de laboratorio [4, 8, 22].

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 postcoito transitorios. La balanitis causada por *Candida* se caracteriza por la presencia de pápulas o pústulas localizadas en el 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, respecto 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 de laboratorio microbiológico. Cabe mencionar que En los anuarios de morbilidad comprendidos de los años 2010-2012, no se reportó ningún caso de infección por *Candida* en el género masculino [25].

Diagnóstico

pH Vaginal. El medir el pH vaginal es un recurso importante en el proceso diagnóstico y siempre debe ser determinado. El pH de las secreciones vaginales normales en mujeres premenopáusicas es de 4.0 a 4.5. Un pH elevado en una mujer premenopáusica puede sugerir una vaginosis bacteriana (pH > 4.5) o tricomoniasis (pH 5 a 6) y ayuda a descartar dichas entidades con respecto a la vulvovaginitis por *Candida* (pH de 4.0 a 4.5). En las mujeres posmenopáusicas el pH de las secreciones vaginales normales es ≥ 4.7 y su medida se considera de menor utilidad para el diagnóstico de candidosis en esa población [4, 22-26, 53].

Para establecer el diagnóstico etiológico es necesario realizar estudios microbiológicos:

Examen directo en fresco. Con la observación microscópica de las secreciones vaginales, podrán apreciarse las estructuras fúngicas: levaduras alargadas con rangos entre 2x4 μm , como *C. glabrata* y 4x6 μm , como *C. albicans*, individuales o con blastoconidios y con o sin pseudohifas. Se da mayor validez al papel patógeno de *Candida*, cuando se aprecian más de cuatro levaduras por campo a 40x y/o existen pseudohifas. El 80% de las pacientes con candidosis vulvovaginal tiene hallazgos microscópicos positivos [5, 10-11, 13-15].

Frote. Sobre un portaobjetos se elabora una película delgada (frote o extendido) con la secreción vaginal, que se deja secar y se fija con alcohol o al calor. Se recomienda teñir con Gram o Giemsa/Wright, para observar levaduras únicas o con blastoconidios, con o sin la presencia de pseudohifas. Todas las estructuras fúngicas son Gram positivas o de color verde-azul oscuro si se tiñen con Papanicolau [7, 14, 21, 24, 26].

Cultivo. La recuperación de la levadura en agar dextrosa Sabouraud (SDA), sigue siendo el estándar de oro para el diagnóstico, aunque el crecimiento de las levaduras también puede ser obtenido en agar papa dextrosa, agar sangre o agar chocolate; en esos medios *Candida* spp. forma colonias de hasta 5 mm de diámetro, con poca elevación, bordes continuos, textura suave y de color blanco al amarillo. Al microscopio se observan múltiples levaduras redondas u ovoides, únicas o en gemación única o múltiple y en ocasiones formando pseudohifas. Algunos laboratorios cuentan con medios de cultivo adicionados con cromógenos (ChromAgar^o*Candida*, AgarChromID™*Candida*, CandiSelect™, etcétera) los cuales pueden identificar desde el primocultivo algunas especies de *Candida* [17-20, 24, 29-39, 46].

Serología. Debido a la localización de las lesiones, no se efectúan pruebas serológicas en busca de anticuerpos; sin embargo, existe en el mercado el Savvycheck^oVaginal Yeast Test, un inmunoensayo en el cual los antígenos de *Candida* en las secreciones vaginales interactúan con anticuerpos específicos anti-*Candida* conjugados con partículas de látex teñido; el resultado de esa interacción crea una línea azul en la tira de prueba, considerándose un resultado positivo [12, 56].

Las pruebas relacionadas con inmunidad celular (intradermorreacción con candidina), son de muy poca utilidad diagnóstica, pero es considerada una herramienta excelente en encuestas epidemiológicas [1,22].

Biología Molecular. El diagnóstico por la amplificación del genoma de *Candida* a partir de las secreciones vaginales, es específico. Al momento, algunos países europeos, mencionan el uso del producto CARPEGEN Myco Diagnostics, para identificar a diversas especies de *Candida* directamente a partir de las muestras vaginales, método basado en la técnica de microarreglos DNA-chip; sin embargo, no se

tienen suficientes reportes que evalúen la confiabilidad y eficiencia de esa prueba en países fuera de Europa [28].

En México, el diagnóstico microbiológico se basa en la observación al microscopio del examen directo en fresco y del frotis teñido, así como el cultivo de los fluidos vaginales. Las pruebas rápidas en busca de antígenos o identificación de las levaduras por biología molecular, no son técnicas empleadas de manera rutinaria en nuestro país.

Tratamiento

Portadores asintomáticos. El consenso general de especialistas dicta que en mujeres asintomáticas, por lo demás sanas, no sea administrado tratamiento [11, 43].

Portadores sintomáticos. Para determinar el tipo y duración del tratamiento de la candidosis vulvovaginal, deben conocerse los hábitos generales de la paciente, el tipo de candidosis que presenta y la especie de *Candida* involucrada. En mujeres con infección vaginal por *Candida albicans* tanto los azoles como la nistatina son medicamentos efectivos, pero suelen ser poco o nulamente prácticos en infecciones vaginales causadas por especies *Candida* no-*albicans*, especialmente *C. glabrata*. No hay evidencia significativa de que algún azólico sea mejor que otro y las tasas de cura oscilan entre el 80 y el 90%. Los azoles vía oral muestran tasas de curación más altas, pero igualmente el potencial tóxico del fármaco aumenta [11, 57].

Se puede ofrecer tratamiento empírico, con base en la clínica y características de la secreción vaginal, en mujeres consideradas con bajo riesgo de enfermedad por transmisión sexual y que no presenten síntomas de infección de tracto reproductivo alto. En la VVC leve a moderada, existe la tendencia por utilizar regímenes farmacológicos cortos o de dosis única, que han mostrado su eficacia (p. Ej: fluconazol 150 mg o itraconazol 600 mg vía oral o isoconazol 600 mg óvulos vaginales); tanto los azoles tópicos y orales como la nistatina local, tienen una efectividad alrededor del 80% en el tratamiento de la VVC no complicada [11, 26]. En mujeres con VVC severa se requiere de un tratamiento mínimo de 7 días, aunque no ha sido establecido un régimen óptimo, y las terapias incluyen: ketoconazol (400 mg/día), itraconazole (50-100 mg/día), fluconazol (100 mg/semana) por 6 semanas y clotrimazol (500-mg supositorios vaginales una vez por semana) [11, 62]. En el embarazo el tratamiento debe ser por vía vaginal por 7 días, prefiriéndose el uso de azoles sobre la nistatina. Debe evitarse el uso de azoles orales debido a los efectos teratogénicos que pudieran producir [32, 35].

En la candidosis vulvovaginal recurrente, primero deben eliminarse todos aquellos factores predisponentes (enfermedad multifactorial). El tratamiento contempla tres fases: la de inducción (administración tópica u oral de un azólico, hasta que se obtenga un cultivo negativo en los 7 a 14 días posteriores), mantenimiento y supresión (ketoconazol 100 mg diarios o clotrimazol 500 mg una vez por semana, ambos en supositorios o fluconazol 150 mg una vez por semana, vía oral; de éstos, el ketoconazol es el menos utilizado por su mayor espectro de efectos adversos. En México, la Guía Práctica de la Vaginitis, basada en lo sugerido por el Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia marca como tratamiento de mantenimiento, un régimen de dosis baja de 150 mg de fluconazol tomado una vez a la semana durante al menos 6 meses. El tratamiento de nducción seguido del de mantenimiento tiene una efectividad de 90% por un periodo de 6 meses y de 40% por 1 año [11].

Aunque los estudios no son concluyentes, se ha reportado una disminución de los episodios con la administración concomitante de acetato de medroxi-progesterona. Otros trabajos han evaluado el uso de probióticos como tratamiento adyuvante de la candidosis vulvovaginal; algunas cepas de lactobacilos, entre ellas *Lactobacillus gasseri*, *L. fermentum* y *Pediococcus acidilactici*, pueden utilizarse en cápsulas vaginales durante 5 días con una reducción significativa de la descarga y el mal olor vaginal o pueden ser administrados por vía oral

por 60 días para el restablecimiento de la biota vaginal lactobacilica normal [58]. También se ha utilizado el agente fitoterapéutico K-712 (Fitocompuesto Poligodol Anetol) para el tratamiento de la candidosis vaginal aguda y recurrente con buenos resultados en los pocos estudios efectuados [59]. Asimismo, se ha empleado con buen resultado un compuesto natural hecho a base de hierba mora (*Solanum nigrescens*) como tratamiento alternativo [60].

Si el prurito es un síntoma persistente, puede añadirse un antihistamínico al tratamiento. El manejo médico del compañero sexual, no ha mostrado tener influencia en el resultado.

Vaginitis por *Candida* no albicans resistentes a los azólicos.

El uso indiscriminado de los azoles por parte de mujeres que se auto-medican, ha contribuido al aumento de poblaciones de levaduras resistentes a los antifúngicos. En los casos en que el tratamiento de mantenimiento con azoles no pueda ser administrado, puede realizarse una terapia de desensibilización con candidina (antígeno metabólico de *Candida*). *C. glabrata*, *C. tropicalis* y *C. krusei* son los protagonistas principales de los cuadros complicados o recurrentes de VVC, generalmente asociados a embarazo, diabetes o alguna inmunosupresión.

Dichos casos deberán ser manejados de acuerdo a la positividad en los cultivos y los estudios de sensibilidad antifúngica. Ante vaginitis causadas por *C. glabrata* se sugieren cápsulas de ácido bórico vaginal (600 mg diarios por 14 días) o supositorios de anfotericina B y si la infección persiste, puede emplearse flucitosina tópica por dos semanas. La vaginitis por *C. krusei* suele responder a azoles (excepto fluconazol) y al ácido bórico vaginal. En mujeres gestantes debe evitarse el uso de ácido bórico y anfotericina B [61].

En México, los esquemas de tratamiento propuestos en las Guías de Práctica Clínica del Sistema Nacional de Salud de México, indican para la VVC leve-moderada, miconazol crema 2% (1 aplicación vulvovaginal diaria por 7 días) o nistatina en óvulos o tabletas vaginales 100,000 U (1 aplicación vaginal diaria por 14 días), fluconazol cápsulas 250mg (dosis única) o itraconazol cápsulas 200mg (1 dosis cada 12h por 1 día). El tratamiento de elección para la VVC recurrente es: en la fase de inducción, itraconazol cápsulas 200mg (dosis única) o miconazol crema 2% (1 aplicación vulvovaginal diaria por 14 días); en la fase de mantenimiento, ketoconazol tabletas 200mg (1/2 tableta diaria por 6 meses) o itraconazol cápsulas 50 o 100mg (1 diaria por 6 meses) o fluconazol cápsulas 100mg (1 dosis por semana por 6 meses) [11].

Prevención

La candidosis vulvovaginal posterior a antibióticoterapia es un problema común; ante tal situación se sugiere el tratamiento con el probiótico *Lactobacillus* spp. administrado vía oral o vaginal [58], o una dosis de fluconazol 150 mg vía oral o albaconazol, como regímenes profilácticos. Una estrategia preventiva no específica y en vías de exploración es el uso tópico de lectina fijadora de manosa recombinante y *Lactobacillus* spp. adherente a células epiteliales vaginales con expresión de factores protectores anti-*Candida*. La aplicación de anticuerpos anti-*Candida* en las pacientes se encuentra en estudio [51].

Candidosis vaginal en latinoamérica

De 22 países latinoamericanos, sólo de 11 (50%) se obtuvieron datos relacionados con la frecuencia de *Candida* spp y vulvovaginitis (Cuadro 1) [5-10, 12, 14-21, 23, 29-34, 36-37, 39-40, 42, 52, 54, 57, 60]. Puede observarse que los tres países con mayor información publicada respecto al tema son México, Brasil y Argentina (Cuadro 1). En las fuentes consultadas, no se encontraron reportes de: Bolivia, Chile, El Salvador, Guyana Francesa, Haití, Honduras, Panamá, Paraguay, Puerto Rico, República Dominicana y Uruguay.

Fue escasa la información encontrada. Ecuador, Guatemala, Nicaragua y Perú son países con sólo una publicación registrada,

siendo la de Ecuador la más reciente (nueve años) [19]. En Cuba y Costa Rica, se encontraron dos publicaciones en cada país. Argentina, Brasil, Colombia, México y Venezuela, tienen el mayor número de publicaciones y de datos actualizados sobre la situación de la VVC. Poco más del 50% de las frecuencias de VVC reportadas en todos los países, estuvieron dentro del rango 10-30%; las frecuencias extremas reportadas, se identificaron en Perú, con la más baja (4.5% en 754 muestras vaginales) y en México la más alta (89.7% de 116 mujeres muestreadas).

La VVC es la única micosis de notificación obligatoria en los Estados Unidos Mexicanos. Este tipo de candidosis está integrado en el concepto Candidosis Urogenital, con clave B37.3-B37.4, dentro del capítulo Infecciones de Transmisión Sexual [25]. Este tipo de candidosis, ocupó el 8^{vo} lugar dentro de los reportes de morbilidad del Anuario Epidemiológico de Morbilidad oficial en 2012, el último emitido, con una cifra de 285,527 casos en el año, de un total de 25,859,622 mujeres contempladas dentro de las 20 principales causas de enfermedad. La infección se presenta principalmente en aquellas entre 25 y 44 años de edad. Las entidades federativas mexicanas con mayores incidencias corresponden a Veracruz, México, Puebla, Chiapas, Oaxaca, Tamaulipas, Guanajuato y Michoacán [25].

Discusión

La revisión efectuada, nos muestra que la candidiasis es una infección vaginal muy frecuente y aunque no es considerada como una enfermedad incapacitante, suele causar molestias que llegan al extremo de alterar la conducta de la paciente, pudiendo ocasionar depresión, mal humor y ansiedad; por la frecuencia que se presenta en los diferentes países latinoamericanos, podemos deducir que, en casi todos ellos, es un problema común de salud pública. Considerando lo anterior, se sugiere la elaboración, en cada nación latinoamericana, de un canal endémico que permita conocer el comportamiento de la enfermedad y saber si su naturaleza es endémica (casos esperados) o epidémica (casos no esperados), ya que en la actualidad, la incidencia y prevalencia del padecimiento es desconocida en un poco más de la mitad de Latinoamérica.

De manera general, la literatura analizada en este trabajo no evidencia cuál es la población en la que aumenta el riesgo de adquirir una VVC en Latinoamérica; sin embargo, los datos obtenidos en algunos trabajos, junto con la opinión de autores de países desarrollados, apuntala que la población vulnerable, son aquellas mujeres con alteraciones de tipo inmunitario. Para conocer con mayor certeza la tendencia de la VVC en cada país, se enfatiza sobre la necesidad de construcción de canales endémicos.

Debido a que clínicamente existen parámetros muy bien determinados para diagnosticar una vulvovaginitis y los medicamentos están fácilmente disponibles, eso ha implicado que en Latinoamérica se menosprecie el refuerzo del laboratorio. Todos los estudios analizados en este trabajo, en donde se comprueba la presencia de *Candida* asociada a vaginitis, mediante el examen directo o cultivo de las muestras y en aquellos relacionados con conocer la etiología de las diferentes especies de *Candida*, fueron llevados a cabo intencionalmente con el fin de investigar esa situación. Lo anterior induce a pensar que de manera rutinaria, no existe una disciplina en confirmar microbiológicamente a las pacientes con sospecha de VVC y dado que hasta un 75% de todas las mujeres experimenta ésta enfermedad en algún momento de sus vidas, es evidente que las cifras que son reportadas en revistas médicas de investigación y difusión están ciertamente, subestimadas. Parece ser que esa práctica es justificada por la optimización del tiempo y recursos económicos; sin embargo, la confirmación microbiológica, al menos mediante examen directo en fresco, en toda mujer con sintomatología vaginal, debe ser parte del manejo adecuado de las pacientes con el fin de instituir un tratamiento dirigido, lo que a su vez contribuye al combate contra el abuso de fármacos que generan especies farmacorresistentes.

El presente trabajo fue un estudio descriptivo cuyo objetivo era caracterizar a la vulvovaginitis por *Candida* en países latinoamericanos, mediante los datos de incidencia y prevalencia obtenidos por cada nación y que se encuentran en el cuadro 1; sin embargo, se debe considerar que son resultados epidemiológicos elementales; para tener una mayor cercanía a la realidad es necesario conocer los datos oficiales de esta entidad nosológica, en los diferentes países. Por la información obtenida, podemos inferir: i) al igual que en otros países, en Latinoamérica aunque las especies de *Candida* no-*albicans* han venido cobrando relevancia en los últimos años, la candidosis vulvovaginal sigue teniendo como agente etiológico principal la *Candida albicans*; ii) los factores de riesgo, las características clínicas y la respuesta terapéutica de la VVC en Latinoamérica, coinciden en general con lo reportado en la literatura de países desarrollados americanos, europeos y asiáticos y iii) en todos los países latinoamericanos existen buenas opciones terapéuticas, pero los medicamentos empleados dependen de la disponibilidad de los mismos en cada nación.

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 doctoras María Luisa Gorráez y Beatriz Rico Verdín del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, por 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: Secretaria 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 F, 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, Zafarhandi 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. *J EADV* 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, Baddasarow 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, Gingelmaier 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, Giraud 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.
56. Dan M, Leshem Y, Yeshaya A. Performance of a rapid yeast test in detecting *Candida* spp. in the vagina. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2010;67: 52-55.
57. Rodrigues-Martins HP, Clivati da Silva M, Farias Paiva LC, Estivalet Svidzinski TI, Lopes Consolaro ME. Efficacy of fluconazole and nystatin in the treatment of vaginal *Candida* species. *Acta Derm Venereol* 2012;92: 78-82.
58. Ehrstrom 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 and Infection* 2010;12: 691-699.
59. Kumari A, Bishier M, Naito Y, Sharma A, Solimene U, Jain S, *et al.* Protective effect of an oral natural phytonutrient in recurrent vulvovaginal candidiasis: a 12 month study. *J Biol Regul Homeost Agents* 2011;25: 545-553.
60. Girón LM, Aguilar GA, Cáceres A, Arroyo GL. Anticandidal activity of plants used for the treatment of vaginitis in Guatemala and clinical trial of a *Solanum nigrescens* preparation. *J Ethnopharmacol.* 1988;22: 307-13.
61. De Seta F. Antifungal mechanisms supporting boric acid therapy of *Candida* vaginitis. *J Antimicrob Chemother* 2009;63: 325-36.