

Capítulo 3

Candiadiasis vulvovaginal recurrente

Alejandra Muriel García

Residente de Ginecología y Obstetricia
Departamento de Obstetricia y Ginecología
Universidad de Antioquia

Liliana Isabel Gallego Vélez

Profesora Departamento de Obstetricia y Ginecología
Departamento de Obstetricia y Ginecología
Universidad de Antioquia

Introducción

Hay gran cantidad de estudios acerca de candidiasis vulvovaginal aguda primaria, sin embargo, cuando hablamos de candidiasis vulvovaginal recurrente, hay menos evidencia y la información sobre el tratamiento es menos concluyente.

La candidiasis vulvovaginal (CVV) es la segunda causa de infección vaginal después de la vaginosis bacteriana, ocurre en un 40 % - 50 % de los casos y de estas un 5 % - 8 % cumplirá más adelante criterios diagnósticos de candidiasis vulvovaginal recurrente (CVVR). (1)

Según una revisión sistemática publicada recientemente en The Lancet Infectious Diseases (2) que incluyó 8 estudios de 11 países, y más de 17.000 pacientes, la candidiasis vulvovaginal recurrente afecta a aproximadamente 138 millones de mujeres al año, tiene una prevalencia anual global de 3.871 por cada 100.000 mujeres y, 372 millones de mujeres se ven afectadas en toda su vida; el grupo de edad de 25 a 34 años tiene la prevalencia más alta (9 %) y en países de altos ingresos se calcula, que la carga económica de la pérdida de productividad es de más de \$14.000 billones de dólares anuales. De aquí la importancia de conocer la enfermedad, realizar un diagnóstico correcto y a tiempo, y saberla tratar.

Es importante estar al tanto de las definiciones utilizadas. La candidiasis vulvovaginal aguda primaria es esporádica, infrecuente, no se relaciona con factores de riesgo y se cura; en cambio la candidiasis vulvovaginal recurrente es la que presenta 4 episodios o más en 1 año. La candidiasis vulvovaginal crónica, es un subtipo de la recurrente, en la que las recurrencias ocurren por años (no remiten). Otra clasificación es la candidiasis vulvovaginal no complicada y complicada, esta última, incluye las severas, las recurrentes, las causadas por especies de Candida no albicans o aquellas en pacientes con factores predisponentes.

Aunque la candidiasis vulvovaginal no complicada es relativamente inofensiva, la complicada puede causar ansiedad y depresión en las pacientes, lo que afecta su calidad de vida. (3)

Etiopatogenia

La Candida albicans ha sido considerada la responsable del 80 % al 90 % de los casos de candidiasis vulvovaginal y la Candida glabrata del 10 %, sin embargo, la epidemiología de los hongos ha cambiado, ha aumentado la prevalencia de especies de Candida no albicans, que pueden explicar entre el 11 % al 80 % de estas infecciones dependiendo de la localización geográfica.

En un estudio en Reino Unido entre mujeres con vulvovaginitis por Candida, en el 71 % se identificó C. albicans, y en el 29 % especies no albicans así: 15 % C. glabrata, 6 % C. dubliniensis, 3 % C. parapsilosis y el restante 5 % incluyó C. tropicalis, C. lusitanae y C. guilliermondii. (4)

La Candida es comúnmente encontrada en la microbiota vaginal, la colonización asintomática puede persistir por meses o años, durante los cuales vive en simbiosis con la microbiota vaginal, pero es un patógeno oportunista, el sobrecrecimiento o la alteración de los mecanismos del huésped originan la infección aguda. (5) No se considera una infección de transmisión sexual, sin embargo, aumenta luego del inicio de vida sexual.

La relación de la candidiasis vulvovaginal recurrente con el comportamiento sexual y la colonización por Candida en sitios extragenitales aún no es clara, no hay evidencia concluyente, (6) sin embargo, la colonización anal y en múltiples sitios extragenitales está relacionada con la respuesta subóptima a fluconazol como terapia de mantenimiento en mujeres con candidiasis vulvovaginal recurrente, aunque esta relación continúa en discusión. (7) Existen factores de riesgo para la candidiasis vulvovaginal como la diabetes mellitus, el uso de antibióticos frecuente, los anticonceptivos orales combinados, y la inmunosupresión. La evidencia de la relación de la candidiasis vulvovaginal con los hábitos higiénicos (duchas, uso de protectores, ropa interior sintética) es débil e imprecisa.

La Candida albicans es la especie responsable de la mayoría de episodios de candidiasis vulvovaginal, y la resistencia al tratamiento usual va en aumento en los últimos años, relacionada con el uso indiscriminado de azoles tanto en la terapia para episodios agudos de vulvovaginitis como en la terapia de mantenimiento formulada y no formulada.

Hay diferentes teorías en relación con el aumento de la resistencia de *Candida albicans*, como son los cambios en las bombas de eflujo, que expulsan el medicamento de la célula del hongo y las alteraciones en la biosíntesis de esteroides de la membrana celular fúngica. (8) Ahora se estudia la teoría, aunque todavía discutida, de las biopelículas en la patogénesis de candidiasis vulvovaginal y se sabe que *Candida albicans* tiene la capacidad de formar biopelículas heterogéneas, lo cual se relaciona con la resistencia a la terapia antifúngica y la susceptibilidad reducida a fluconazol. (4)

La incidencia de infección por especies de *Candida* no *albicans* está asociada a enfermedad recurrente, en los últimos años han sido responsables de un número creciente de casos de candidiasis vulvovaginal, en relación con el uso inapropiado de azoles de venta libre que puede contribuir a la selección de *Candidas* no *albicans* y también con la sensibilidad disminuida de la *C. glabrata* por su resistencia intrínseca al Fluconazol. (4)

El mecanismo por el cual *Candida* produce enfermedad no está claro, la adherencia parece ser una importante característica patógena de *Candida* spp., al parecer la *Candida* migra del recto a través del periné y entra en la vagina.

La patogénesis de la candidiasis vulvovaginal recurrente es poco conocida, existen dos teorías para explicar la recurrencia: la reinfección por *Candida* o la recaída vaginal. (9) Para explicar la reinfección vaginal por *Candida* después del tratamiento, Miles y cols., (10) proponen la migración de la *Candida* presente en el tracto gastrointestinal o la transmisión sexual. Este último concepto se basa en que las cepas emparejadas de *Candida* aisladas eran idénticas o genéticamente similares en pacientes con la infección y su pareja sexual masculina, sin embargo, ningún estudio controlado ha demostrado que el tratamiento adecuado de la balanitis por *Candida* en la pareja sexual masculina podría prevenir la recurrencia en pacientes con candidiasis vulvovaginal recurrente. (3)

La recaída vaginal es la teoría más aceptada para explicar la patogénesis de la candidiasis vulvovaginal recurrente, en la que luego de un tratamiento exitoso y un cultivo vaginal negativo, un pequeño número de *Candida* aún sobrevive después del tratamiento o, alternativamente, continúa persistiendo en capas profundas de células epiteliales vaginales y reaparece más tarde en la recaída.

Cabe recordar que la *C. albicans* y la *C. parapsilosis* son hábiles para adherirse y formar biopelículas, y la *C. glabrata* también puede formarlas. (6)

También es importante mencionar, que la mayoría de los casos de candidiasis vulvovaginal recurrente se deben a la genética, el comportamiento o la biología intrínseca del huésped. Se postula que las mujeres susceptibles son más propensas a la recolonización, incitando una cascada de citocinas proinflamatorias en presencia de incluso, pequeñas cantidades de levadura. (11)

El papel del microbioma humano y la microbiota vaginal

El microbioma humano se define como “comunidad de microorganismos, incluidos procariontes, virus y eucariotes microbianos, que pueblan el cuerpo humano”, (11) y se cree que un microbioma alterado está asociado con enfermedades, por lo tanto, restaurar un microbioma a su estado de equilibrio podría ser una opción terapéutica o profiláctica prometedora en el futuro.

C. albicans es la especie fúngica más común presente en el microbioma vaginal, y sus interacciones con las células epiteliales vaginales mitigan la respuesta inmune del cuerpo a su presencia. Las deficiencias en el reconocimiento de las células epiteliales de la pared celular candidiásica o en la elaboración de la respuesta inmune innata pueden causar una respuesta inmune hiperactiva o, por el contrario, ineficaz a la presencia de estos organismos. Los polimorfismos de los receptores de la superficie de las células epiteliales que afectan la dectina-1 o la lectina de unión a manosa, pueden tener efectos nocivos en la elaboración de citocinas antimicóticas. (12)

En el caso de la genética, un estudio reciente (13) investigó la asociación entre el polimorfismo del codón 54 del exón 1 del gen *MBL 2*, y la susceptibilidad a candidiasis vulvovaginal recurrente en mujeres en edad fértil, la lectina de unión a manosa (*MBL*) es un componente importante de la defensa inmune innata contra la infección por *Candida* y se ha sugerido, como ya se mencionó, que las mutaciones genéticas de inmunidad innata y los polimorfismos desempeñan un papel en la susceptibilidad a la candidiasis vulvovaginal recurrente. El estudio demostró que el riesgo de candidiasis vulvovaginal recurrente fue 3 veces mayor en aquellas mujeres que portaban el alelo variante del codón

54 del exón 1 de *MBL2* (B), y se puede concluir del mismo, que portar este alelo es un factor de riesgo para candidiasis vulvovaginal recurrente en mujeres en edad fértil.

También hay genes de citoquinas como los de la IL-17 e IL-22 claves en la respuesta a *Candida* y en relación con la candidiasis vulvovaginal recurrente. (6)

En mujeres premenopáusicas sanas, la vagina normalmente es un ambiente microbiano en donde predominan especies de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*. Las especies de *Lactobacillus* vaginales predominantes son: *L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. iners*, *L. vaginalis* y *L. jensenii*; *L. crispatus* es la especie predominante en la microbiota normal. (14)

Existe un vínculo claro entre la microflora vaginal y las infecciones urogenitales, además, independiente de la higiene personal, en la vagina se encuentran grandes variedades de microorganismos del tracto gastrointestinal. Varias investigaciones científicas han demostrado que la microflora gastrointestinal y vaginal pueden ser modificadas con suplementos probióticos para tratar y prevenir infecciones genitourinarias, (15,16) también se plantea la opción a futuro de trasplantes de microbioma vaginal saludable para algunos casos de candidiasis vulvovaginal complicada.

Diagnóstico

En el caso de sospecha de candidiasis vulvovaginal en general, se debe iniciar con la realización de una buena historia clínica, realizar un interrogatorio completo, el examen físico y definir si requiere solicitar exámenes de laboratorio para una aproximación diagnóstica adecuada.

La historia clínica debe incluir todos los parámetros ginecológicos usuales, historia menstrual, paridad, anticoncepción, preferencias sexuales, comportamiento sexual e historia de infecciones urogenitales previas. Se debe preguntar por antecedentes de condiciones médicas que puedan estar asociadas o causen la sintomatología vaginal como alergias, diabetes mellitus, malignidad, síndromes de inmunodeficiencia; también por el uso reciente de antimicrobianos, uso de irritantes químicos o mecánicos, jabones, condones de látex u otros que puedan causar síntomas subagudos y crónicos vaginales atribuidos a infecciones, o en el caso de atopia, cambien la respuesta a la terapia de mantenimiento en candidiasis vulvovaginal recurrente. (16)

Se tiene que tener en cuenta la edad de la paciente, en el periodo neonatal se puede adquirir candidiasis vulvovaginal durante el paso a través del canal del parto, después de este periodo no es normal la presencia de leucorrea, y la candidiasis vulvovaginal es rara en niñas prepúberes; posteriormente en la edad reproductiva, las pacientes generalmente se presentan en el consultorio con secreciones fisiológicas o vaginitis infecciosas y, en mujeres postmenopáusicas generalmente encontramos vaginitis atrófica y otros síntomas como sequedad vaginal y dispareunia no relacionados con infecciones, ya que, la incidencia de estas en esta etapa de la vida disminuye significativamente. (17)

El modo de inicio y tiempo de progresión también es importante, las infecciones generalmente tienen un inicio abrupto y es identificable. Los síntomas asociados con patologías de origen no infeccioso, por ejemplo, neoplasia y cuerpo extraño, tienen un inicio subagudo, ya que son síntomas que progresan por semanas. (16)

Se debe interrogar acerca de la cantidad del flujo, si tiene o no irritación externa, prurito o molestia crónica, este último relacionado con vulvitis no infecciosa. En el caso de presencia de dolor abdominal, debemos descartar enfermedades como infección del tracto urinario o enfermedad pélvica inflamatoria, entre otras.

En cuanto al examen físico, se empieza con un examen físico general, que incluya el examen juicioso de cuadrantes inferiores del abdomen y las áreas inguinofemorales. Luego se realiza el examen ginecológico, ver tabla 1, en posición de litotomía se examinan los genitales externos, se revisa el vello púbico, se pregunta a la paciente acerca de zonas de molestia, se inspeccionan las superficies internas de los labios menores, se observa la piel y la apariencia de la mucosa vestibular, si hay lesiones o secreciones visibles; se examina el introito y también el periné.

Se debe de insertar un espéculo para evaluar el cérvix y la mucosa vaginal, describir si hay eritema o lesiones y las características de la secreción vaginal.

Tabla 1. Principios para el examen genital de pacientes con síntomas vulvovaginales.

Iluminación adecuada
Magnificación, si es posible (colposcopio)
Inspección de genitales externos
Lesiones
Eritema en mucosa
Examen de la mucosa vaginal
Eritema
Lesiones
Secreciones
Examen del cérvix
Ectropión
Lesiones
Eritema
Toma de muestras (secreciones vaginales, test o cultivos microbiológicos, citología cervicovaginal si es necesaria)
Examen bimanual

Fuente: Abdallah, M., Augenbraun, M.H, McCormack, W. (2020). Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, Chapter 108: Vulvovaginitis and Cervicitis, Table 108.5, 1464

Para realizar un buen diagnóstico se debe de tener claro que el flujo vaginal normal se compone de células epiteliales vaginales y lactobacilos en fluido proveniente del cérvix y de las paredes vaginales, tiene un pH de 3,5 – 4,6, no tiene olor, no es abundante (aunque hay situaciones como el embarazo, el uso de anticonceptivos hormonales y estar en la mitad del ciclo menstrual en las que aumenta su cantidad), puede ser grumoso, no causa prurito, inflamación o molestia vulvar y, no hay hallazgos anormales al examen físico.

En cambio, en la candidiasis vulvovaginal el flujo es blanco, espeso, heterogéneo, adherente, sin mal olor, produce mucho prurito y ardor, también puede producir disuria externa y dispareunia. Los signos clínicos son eritema vulvar, edema, excoriación y fisuras junto con eritema en introito y vagina, también se pueden observar eritema perineal difuso con pequeñas lesiones satélite usualmente papulares o papulopustulares. La combinación de flujo blanco espeso y prurito vulvar no es sensible ni específica por sí sola para el diagnóstico. (18)

Aunque puede hacerse el manejo sintomático, formulando a la paciente el tratamiento sin tener un diagnóstico etiológico dado por los exámenes de laboratorio, si existe facilidad para la toma del frotis de flujo y oportunidad para obtener los resultados, este puede realizarse y se recomienda hacerlo siempre que haya duda en el diagnóstico, o cuando se trata de una recaída o de infecciones recurrentes. La muestra de secreción vaginal se toma con espéculo y se envía al laboratorio para evaluar el pH, realizar test de aminas y examinar bajo microscopía. En la candidiasis vaginal el examen de flujo muestra pH menor a 4,5, el test de aminas es negativo, y en el directo o Gram, se pueden observar blastoconidias, pseudohifas e hifas.

El cultivo es la prueba de oro para el diagnóstico preciso, aunque en nuestro medio por los costos se utiliza poco, pero en los casos de recurrencia es necesario cultivar la secreción, también cuando existen síntomas marcados de la infección o en infecciones complicadas. También se recomienda junto con el cultivo, realizar pruebas de sensibilidad in vitro de laboratorio con determinación de la concentración inhibitoria mínima (MIC) en pacientes en quienes sospechemos resistencia a los antifúngicos utilizados en infecciones vaginales.

También existen pruebas de detección de DNA o reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para levaduras que pueden arrojar resultados más rápidos que el cultivo, pero tienen desventajas dado que hay pocos datos sobre el rendimiento en comparación con el cultivo, variaciones en la calidad entre laboratorios, incapacidad para detectar tipos de levadura menos comunes y costos significativamente mayores. En la actualidad no hay indicación para PCR en Candida en la mayoría de los entornos clínicos. (1)

La candidiasis vulvovaginal recurrente constituye una entidad poco frecuente, como se anotó anteriormente, se refiere a 4 o más episodios de candidiasis vulvovaginal en un año. Estas mujeres deben ser estudiadas para descartar condiciones subyacentes como diabetes mellitus tipo 2 y VIH acorde a sus factores de riesgo. No es infrecuente que la CVVR debida a *C. glabrata* ocurra en mujeres con diabetes y sin control de la hiperglucemia, ya que en este escenario es poco probable la erradicación de esta levadura. (6) Además, se tiene que sospechar infección por *C. albicans* resistente, si los síntomas no mejoran y los exámenes de microscopia y cultivo son persistentemente positivos a pesar del tratamiento con múltiples dosis de fluconazol, o si aparece infección a pesar de toma adecuada de terapia de mantenimiento. (7)

Se deben obtener cultivos de las pacientes con candidiasis vaginal recurrente para confirmar el diagnóstico clínico e identificar especies inusuales, incluyendo particularmente *C. glabrata* y otras especies de *Candida no albicans* que se pueden observar hasta en el 20 % de las pacientes con candidiasis vulvovaginal recurrente y para las cuales, la terapia usual suele ser inefectiva, sin embargo al identificarlas, se deben descartar otras causas de los síntomas de las pacientes, ya que estas especies tienden a ser de baja virulencia, más baja que la de *C. albicans*, y suelen colonizar el tracto genital inferior como comensales y pueden perfectamente no ser causa la inflamación en la región vulvovaginal de la paciente. (7)

En la **tabla 2** se anotan diagnósticos diferenciales de candidiasis vulvovaginal, los cuales posterior a un buen interrogatorio y examen físico en su mayoría se deberían de descartar.

Tabla 2. Diagnósticos diferenciales de candidiasis vulvovaginal recurrente.

Secreción fisiológica
Reacciones alérgicas
Reacción de hipersensibilidad
Irritación química
Dermatitis de contacto
Vaginitis atrófica
Cuerpos extraños

Tratamiento

Existen múltiples opciones de tratamiento para la candidiasis vulvovaginal no complicada, la mayoría de ellas son para aplicación por vía vaginal y se pueden conseguir fácilmente, incluso sin fórmula médica. Los antimicóticos generalmente usados son los azoles tópicos (clotrimazol, miconazol, tioconazol, terconazol, butoconazol) y el fluconazol que es un azol sistémico vía oral. El tratamiento con azoles es más efectivo que con nistatina. Los tratamientos con alilaminas como la terbinafina y con equinocandinas como la caspofungina, necesitan más evidencia para ser recomendados.

El tratamiento con fluconazol es con dosis única de 150 mg vía oral por lo que se logra mayor adherencia por parte de las pacientes. Es la primera línea de manejo recomendada en la Guía de Práctica Clínica del Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia para candidiasis vulvovaginal, (19) la segunda opción propuesta en la guía es el clotrimazol 500 mg vía vaginal en dosis única. Otras opciones de las que se dispone son clotrimazol crema al 1 %, 5 g intravaginal/día por 7 a 14 días; clotrimazol crema al 2 %, 5 g intravaginal/día por 3 días; clotrimazol tableta de 100 mg, 1 tableta vaginal/día por 7 días; terconazol crema al 0,4 %, 5 g intravaginal/día por 7 días.

En las últimas décadas, se han presentado algunos inconvenientes en torno a los medicamentos para el tratamiento de la candidiasis vulvovaginal, como son los efectos adversos y las interacciones de los antimicóticos con múltiples medicamentos, el aumento de la prevalencia de resistencia antimicótica de las cepas de *Candida* y la infección recurrente, lo que hace necesario el desarrollo de nuevas opciones terapéuticas o profilácticas. Los esquemas disponibles para el tratamiento de la candidiasis vulvovaginal recurrente son limitados, posiblemente debido a la falta de buena evidencia, por otro lado, la terapia a largo plazo de la candidiasis vulvovaginal recurrente es costosa y no garantiza la recuperación total, ya que la enfermedad recurre en el 50 % de las pacientes después de la finalización del tratamiento completo. (3)

Las guías de los CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*) de Estados Unidos, (20) proponen como tratamiento para candidiasis vulvovaginal recurrente (CVVR), 7 a 14 días de terapia tópica o fluconazol vía oral de 100, 150 o 200 mg cada 3 días por 3 dosis, intentando lograr remisión micológica

XXVIII Actualización en Ginecología y Obstetricia

antes del inicio de la terapia de mantenimiento que es con fluconazol 100, 150 o 200 mg semanal por 6 meses, dejando la terapia tópica como una segunda línea.

La Guía de Práctica Clínica colombiana, (18) propone en este caso clotrimazol crema 1 g mensual por 6 meses y da la opción de fluconazol 150 mg vía oral semanal por 6 meses. No se recomienda terapia a la pareja que se encuentre asintomática. (7) Otra opción de tratamiento oral para la CVVR es el itraconazol que puede darse inicialmente 200 mg c/12 horas vía oral por 3 días, con un régimen de mantenimiento de 100-200 mg/día por 6 meses. (5)

Para el tratamiento de la candidiasis vulvovaginal por *C. albicans* resistente a los azoles, pero sensible a itraconazol o ketoconazol (comprobada por MIC en cultivo), se hará tratamiento oral con uno de estos antifúngicos por 7-10 días, pero si se va a hacer terapia de mantenimiento diaria a largo plazo se deben hacer pruebas de función hepática periódicas. Cuando hay resistencia cruzada a los agentes orales, la resistencia a todos los azoles es probable, además existe poca evidencia de la eficacia de los tratamientos a largo plazo con azoles tópicos en estos casos. (7)

En resistencia a azoles, como segunda línea se usa el tratamiento tópico con ácido bórico en supositorio o cápsula vaginal 600 mg día por 14 días, o nistatina supositorio vaginal 100.000 U día por 14 días. En casos de Candidiasis vulvovaginal recurrente por *C. glabrata* u otras especies no albicans se sugiere tratamiento con un azol diferente a fluconazol sea oral o tópico por 7-14 días, y si se documenta resistencia a azoles se puede optar también por utilizar ácido bórico o nistatina en las dosis antes mencionadas.

El ácido bórico es un ácido inorgánico débil y se puede preparar en farmacias de compuestos con receta médica. Se ha informado que el tratamiento con ácido bórico vaginal durante 14 días tiene una tasa de curación micológica de un 77 % a un 85 % en pacientes con candidiasis vulvovaginal infectados por *Candida no albicans*, en comparación a un porcentaje de curación de un 25 % del tratamiento con fluconazol. Además, un estudio reciente mostró que el tratamiento con supositorios vaginales con ácido bórico obtuvo como resultado una mayor tasa de curación micológica en pacientes diabéticas con *C. glabrata* en comparación con una dosis única de fluconazol administrado por vía oral.

El ácido bórico también tiene utilidad en la vaginosis bacteriana recurrente y aunque su mecanismo de acción es desconocido, se ha observado que in vitro inhibe la formación de biopelículas de *Gardnerella vaginalis* y de *Candida*, y aumenta el efecto de la terapia antimicrobiana convencional.

Debe tenerse en cuenta que el tratamiento con ácido bórico es tóxico si se consume vía oral y no está permitido en algunos países como Alemania. (3)

Existen otras opciones de tratamiento en *Candida* resistente a azoles, sin embargo, son poco disponibles en el medio, estas son:

- Anfotericina B crema vaginal / supositorios al 5-10 %, 5 g o un supositorio vaginal cada noche por 14 días. Se ha demostrado que los supositorios vaginales de anfotericina B son efectivos en el tratamiento de candidiasis vulvovaginal por *Candida no albicans*, en pacientes que fracasaron en el tratamiento con agentes terapéuticos convencionales.
- Flucitosina crema vaginal al 17 %, 5 g todas las noches durante 14 días o la combinación de anfotericina B / flucitosina preparado magistral, 8 g/día por 14 días.
- Ciclopirox olamina, antifúngico tópico que posee un amplio espectro de actividad antifúngica contra diversos patógenos fúngicos de importancia médica, incluidas las especies *Candida no albicans* resistentes a los azoles. (3) Se encuentra como crema vaginal al 1 % y su uso es por 6 días.
- El VT-1161, es un medicamento en desarrollo, cuyo estudio fase 2 fue publicado en 2018. Es un novedoso inhibidor selectivo oral de la lameterol demetilasa fúngica y se está estudiando para el tratamiento de la candidiasis vulvovaginal recurrente, hasta ahora se ha demostrado que es eficaz y seguro en el tratamiento de pacientes con este diagnóstico. (21)

Además, hay otros medicamentos y estrategias terapéuticas en desarrollo, una alternativa prometedora son los probióticos. Los probióticos se definen como "microorganismos vivos que cuando se administran en cantidades adecuadas confieren un beneficio para la salud del huésped", en este caso los microorganismos usados son diferentes especies de *Lactobacillus*, ya que estos están presentes en una vagina sana, son parte de la

microbiota bacteriana normal y protegen al huésped de las infecciones urogenitales al mantener un pH bajo (menor a 4,5), al producir sustancias bacteriostáticas y bactericidas, y mediante la exclusión competitiva y la acción sinérgica con el sistema inmunitario del huésped. (13)

Los probióticos no muestran efectos colaterales que generalmente se ven con los medicamentos antimicóticos tradicionales, porque actúan utilizando diferentes mecanismos, lo que reduce la posibilidad de mutaciones que conducen a la aparición de agentes patógenos resistentes a los medicamentos. Además, son capaces de reponer el microorganismo comensal en el ambiente de la vagina, disminuyen así, el riesgo de recolonización por patógenos y evitan la reinfección.

En cuanto a su efectividad, hay una revisión sistemática de Cochrane, (22) en donde se incluyeron más de 1.600 pacientes de 10 ensayos clínicos aleatorizados, en los que se utilizaron probióticos como terapia adyuvante a los antimicóticos. Se demostró que los probióticos aumentaron la tasa de curación clínica y micológica a corto plazo y disminuyeron la tasa de recaída al mes, sin embargo, no hubo mayor frecuencia de curación clínica o micológica a largo plazo (más de un mes después del tratamiento); no se encontraron ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECA) elegibles para los resultados como el tiempo hasta la primera recaída, la necesidad de tratamiento adicional al final de la terapia, la satisfacción del paciente y la rentabilidad.

Un estudio reciente, (13) usó cápsulas vaginales que contenían *Lactobacillus rhamnosus DSM 14870* y *Lactobacillus gasseri DSM 14869*, en mujeres con candidiasis vulvovaginal recurrente; un grupo recibió tratamiento prolongado con fluconazol y probióticos y otro grupo recibió tratamiento prolongado con fluconazol solamente. Las tasas de curación a 6 y 12 meses fueron del 100 % y 89 % en las mujeres que recibieron fluconazol y probióticos, y del 100 % y 70 % en las mujeres que recibieron fluconazol solamente. Frente a estos resultados se ha avanzado en cuanto al uso de probióticos en candidiasis vulvovaginal, sin embargo, se necesitan estudios clínicos de buena calidad para definir la importancia de uso de probióticos como adyuvantes en la terapia para esta infección, se sabe que, para reducir la prevalencia de la infección por levaduras se debe mantener una microbiota vaginal normal, y el uso de lactobacilos vaginales probióticos podría servir para ese propósito.

Además, los probióticos colonizadores podrían diseñarse para administrar microbicidas en la vagina combinando tanto la especificidad del microbicida como la actividad probiótica de los lactobacilos.

Además de los probióticos, diferentes sustancias naturales se están estudiando por su capacidad de disminuir el riesgo de candidiasis vulvovaginal, la lactoferrina es una de ellas, se ha demostrado in vitro que inhibe el crecimiento de *Candida albicans* y *Candida glabrata*, así como la producción de citoquinas inflamatorias, además, aumenta la capacidad de los probióticos de disminuir la adhesión de patógenos a las paredes vaginales. (23)

También la vacunación contra patógenos fúngicos podría ser uno de los enfoques profilácticos que vale la pena considerar. Hasta la fecha, pocos de los factores de virulencia de las especies de *Candida*, como la proteína de choque térmico Hsp90, la proteína adhesina Als3, SAP, manoproteínas y β -glucano de alga parda *Laminaria digitata* se han utilizado como antígeno para el desarrollo de vacunas anti-*Candida* para candidiasis vulvovaginal. Sin embargo, la mayoría de las investigaciones se han llevado a cabo solo en modelos de ratas o ratones, (3) además, en el desarrollo de vacunas contra la *Candida* se han tenido varios obstáculos, como la existencia de grandes variaciones genómicas y plasticidad fenotípica en las cepas y especies de *Candida*, y la dificultad de montar respuestas inmunes protectoras en pacientes inmunocomprometidos o inmunodeprimidos. (24)

Hay un estudio fase 2 en humanos, (25) que evaluó una vacuna inmunoterapéutica (NDV-3A) que contiene una proteína recombinante adhesina / invasina de *Candida albicans* (porción N terminal de la proteína Als3) para la prevención de candidiasis vulvovaginal recurrente, el estudio incluyó 188 mujeres con CVVR y mostró que una dosis intramuscular de NDV-3A era segura, generaba respuestas inmunitarias rápidas y amplias de células B y T, y redujo la frecuencia de episodios sintomáticos de candidiasis vulvovaginal durante 12 meses en mujeres menores de 40 años, sin embargo se necesitan más estudios para ser concluyentes.

Otra opción terapéutica planteada teniendo en cuenta los trasplantes que se han realizado en el tracto gastrointestinal, en el caso de pacientes con infecciones por *Clostridium*, es el trasplante de microbioma vaginal a pacientes con candidiasis vulvovaginal complicada, sin embargo, un

estudio ha informado que los microbiomas vaginales de pacientes con candidiasis vulvovaginal no pueden describirse con un solo perfil, por lo tanto, se requieren más estudios y esfuerzos para comprender completamente la complejidad de los microbiomas vaginales en CVV para que el desarrollo de una “mezcla de trasplante” de microbioma vaginal saludable para candidiasis vulvovaginal complicada sea posible en el futuro cercano.

Conclusión

La candidiasis vulvovaginal recurrente, es una infección que le implica altos costos al sistema, debemos identificar factores predisponentes, diagnosticarla a tiempo y tratarla adecuadamente. En cuanto a opciones terapéuticas, sabemos que el tratamiento es extenso, costoso y no puede garantizarse su efectividad, por lo cual las nuevas alternativas que se plantean llenan de esperanza a una cantidad significativa de mujeres que tienen este diagnóstico, se deben continuar los esfuerzos por un tratamiento efectivo y accesible.

Lecturas recomendadas

1. Powell, A. M., & Nyirjesy, P. (2014). Recurrent vulvovaginitis. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 28(7), 967–976. doi:10.1016/j.bpobgyn.2014.07.006
2. Denning, D. W., Kneale, M., Sobel, J. D., & Rautemaa-Richardson, R. (2018). Global burden of recurrent vulvovaginal candidiasis: a systematic review. *The Lancet Infectious Diseases*. doi:10.1016/s1473-3099(18)30103-8
3. Chew, S. Y., & Than, L. T. L. (2016). Vulvovaginal candidosis: contemporary challenges and the future of prophylactic and therapeutic approaches. *Mycoses*, 59(5), 262–273. doi:10.1111/myc.12455
4. Sherry, L., Kean, R., McCloud, E., O'Donnell, L. E., Metcalfe, R., Jones, B. L., & Ramage, G. (2017). Biofilms Formed by Isolates from Recurrent Vulvovaginal Candidiasis Patients Are Heterogeneous and Insensitive to Fluconazole. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 61(9). doi:10.1128/aac.01065-17
5. Sobel, J. D. (2016). Recurrent vulvovaginal candidiasis. *Am J Obstet Gynecol*. 2016 Jan;214(1):15-21
6. Grinceviciene, S., Ruban, K., Bellen, G., & Donders, G. G. G. (2018). Sexual behaviour and extra-genital colonisation in women treated for recurrent *Candida* vulvo-vaginitis. *Mycoses*. doi:10.1111/myc.12825
7. Donders, G. G. G., Grinceviciene, S., Bellen, G., & Ruban, K. (2018). Is multiple-site colonization with *Candida* spp. related to inadequate response to individualized fluconazole maintenance therapy in women with recurrent *Candida* vulvovaginitis? *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. doi:10.1016/j.diagmicrobio.2018.05.024
8. Sobel, J. D., & Sobel, R. (2018). Current treatment options for vulvovaginal candidiasis caused by azole-resistant *Candida* species. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 19(9), 971–977. doi:10.1080/14656566.2018.1476490
9. Sobel, J. D. (1992) Pathogenesis and treatment of recurrent vulvovaginal candidiasis. *Clin Infect Dis*; 14: 148-53
10. Miles, M.R., Olsen, L., Rogers, A. (1972). Importance of on intestinal reservoir. *JAMA*, 238:1836-7
11. Sobel, J. D. (2006). Management of recurrent vulvovaginal candidiasis: unresolved issues. *Curr Infect Dis Rep*, 8:481-6
12. Nelson, K.E., Weinstock, G.M. (2010). Human microbiome jumpstart reference strains consortium et al. A catalog of reference genomes from the human microbiome science, 328:994-9

13. Hammad, N. M., El Badawy, N. E., Nasr, A. M., Ghramh, H. A., & Al Kady, L. M. (2018). Mannose-Binding Lectin Gene Polymorphism and Its Association with Susceptibility to Recurrent Vulvovaginal Candidiasis. *BioMed Research International*, 2018, 1–8. doi:10.1155/2018/7648152
14. Pendharkar, S., Brandsborg, E., Hammarström, L., Marcotte, H., & Larsson, P.-G. (2015). Vaginal colonisation by probiotic lactobacilli and clinical outcome in women conventionally treated for bacterial vaginosis and yeast infection. *BMC Infectious Diseases*, 15(1). doi:10.1186/s12879-015-0971-3
15. Hanson, L., VandeVusse, L., Jermé, M., Abad, C. L., & Safdar, N. (2016). Probiotics for Treatment and Prevention of Urogenital Infections in Women: A Systematic Review. *Journal of Midwifery & Women's Health*, 61(3), 339–355. doi:10.1111/jmwh.12472
16. Donders, G. G. G., Grinceviciene, S., Bellen, G., Jaeger, M., ten Oever, J., & Netea, M. G. (2018). Is non-response to fluconazole maintenance therapy for recurrent *Candida* vaginitis related to sensitization to atopic reactions? *American Journal of Reproductive Immunology*, 79(4), e12811. doi:10.1111/aji.12811
17. Abdallah, M., Augenbraun, M.H, McCormack, W. (2020). Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, Chapter 108: Vulvovaginitis and Cervicitis, 1462-73.
18. Van Schalkwyk, J, Yudin, MH, Yudin, MH, Allen V, Bouchard C, Boucher M, Van Schalkwyk J. (2015). Vulvovaginitis: Screening for and Management of Trichomoniasis, Vulvovaginal Candidiasis, and Bacterial Vaginosis. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*, 37(3), 266–274. doi:10.1016/s1701-2163(15)30316-9
19. Ministerio de Salud y Protección Social – Colciencias. Guía de Práctica Clínica para el abordaje sindrómico del diagnóstico y tratamiento de los pacientes con infecciones de transmisión sexual y otras infecciones del tracto genital. Guía No. 16.(2013). ISBN: 978-958-8838-12-0 Bogotá. Colombia.
20. U.S. Department of Health and Human Services. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2015. *MMWR Recomm Rep* 2015; 64(3):75-78.
21. Brand, S. R., Degenhardt, T. P., Person, K., Sobel, J. D., Nyirjesy, P., Schotzinger, R. J., & Tavakkol, A. (2018). A phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study to evaluate the efficacy and safety of orally administered VT-1161 in the treatment of recurrent vulvovaginal candidiasis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 218(6), 624. e1–624.e9. doi:10.1016/j.ajog.2018.03.001
22. Xie, H. Y., Feng, D., Wei, D. M., Mei, L., Chen, H., Wang, X., & Fang, F. (2017). Probiotics for vulvovaginal candidiasis in non-pregnant women. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. doi:10.1002/14651858.cd010496.pub2
23. Russo, R., Superti, F., Karadja, E., & De Seta, F. (2018). Randomized clinical trial in women with Recurrent Vulvovaginal Candidiasis: efficacy of probiotics and lactoferrin as maintenance treatment. *Mycoses*. doi:10.1111/myc.12883
24. Tso, G. H. W., Reales-Calderon, J. A., & Pavelka, N. (2018). The Elusive Anti-Candida Vaccine: Lessons From the Past and Opportunities for the Future. *Frontiers in Immunology*, 9. doi:10.3389/fimmu.2018.00897
25. Edwards, J. E., Schwartz, M. M., Schmidt, C. S., Sobel, J. D., Nyirjesy, P., Schodel, et al. (2018). A Fungal Immunotherapeutic Vaccine (NDV-3A) for Treatment of Recurrent Vulvovaginal Candidiasis—A Phase 2 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Clinical Infectious Diseases*, 66(12), 1928–1936. doi:10.1093/cid/ciy185