

Vulvovaginitis candidiásica

Gorka Barrenetxea Ziarrusta

Clínica Quirón Bilbao y Departamento de Especialidades Médico-Quirúrgicas, Facultad de Medicina y Odontología, Universidad del País Vasco, Vizcaya, España

Aunque, evidentemente, las micosis sistémicas diagnosticadas en pacientes inmunodeprimidos por diferentes motivos representan una entidad de indudable gravedad, lo cierto es que la existencia de vulvovaginitis candidiásicas supone, por su frecuencia y difícil tratamiento en ocasiones, un problema sanitario de indudable importancia. La mayoría de mujeres presentarán una infección candidiásica vulvovaginal en al menos una ocasión a lo largo de su vida. Además, la mitad de ellas presentarán al menos dos o tres episodios infecciosos en un año. Aunque sólo en un 5% de casos la enfermedad se vuelve crónica (hablamos de candidiasis vulvovaginal recurrente cuando se diagnostican cuatro episodios a lo largo de un año), lo cierto es que las recurrencias suponen un reto para los ginecólogos y una alteración cierta para la calidad de vida de las mujeres [1]. En este sentido, se han descrito implicaciones de carácter fóbico y trastornos de ansiedad (con necesidad de tratamientos psiquiátricos) en pacientes con episodios recurrentes de vaginitis candidiásica [2].

La micosis vulvovaginal fue descrita por primera vez por JS Wilkinson en 1949 al establecer una relación entre la existencia de hongos en la vagina y la aparición de una vaginitis. A partir de ese momento los conocimientos fueron evolucionando progresivamente. Actualmente hablamos de vaginitis (vulvovaginitis) micótica o por hongos levaduriformes ya que no todas las vaginitis son causadas por especies pertenecientes al género *Candida*.

Fue en 1931 cuando Plass *et al.* publicaron en American Journal of Obstetrics and Gynecology un estudio sobre la candidiasis vulvovaginal, demostrando la patogenicidad de este agente levaduriforme [3].

Se considera que la micosis vulvovaginal es un problema universal, afectando a millones de mujeres en todo el mundo. Constituye la primera causa de vulvovaginitis en Europa [4]. Tal como se ha referido anteriormente, prácticamente todas las mujeres presentarán al menos un episodio de vulvovaginitis candidiásica a lo largo de su vida. Además, el aislamiento de *Candida* a partir de exudados vaginales en mujeres asintomáticas no es un hallazgo infrecuente: se estima que entre un 20 y un 25% de mujeres premenopáusicas asintomáticas presentan un cultivo positivo para *Candida* en vagina.

De hecho, tal como ha sido recientemente descrito [2], la candidiasis puede asemejarse a un iceberg: todos los datos sugieren que una colonización vaginal es de extrema importancia y que la infección clínica no es sino la parte visible del iceberg. Teniendo en cuenta esta alta frecuencia de presencia de *Candida* en vagina, parece importante conocer el mecanismo patogénico por el que una colonización asintomática puede transformarse en una infección clínica.

Microbiología

Se conocen casi 200 especies de *Candida* de las cuales son relativamente escasas las que afectan al ser humano con carácter patógeno. *Candida albicans* es, con mucho, la especie más frecuentemente detectada en ginecología (80-90% de casos) [5]. *Candida glabrata* es con un 5-15% de casos la segunda especie en frecuencia en las vulvovaginitis candidiásicas. Otras especies detectadas en infecciones ginecológicas con menos frecuencia son *Candida tropicalis*, *Candida pseudotropicalis* y *Candida krusei*. En este sentido y durante los últimos años se han producido dos hechos posiblemente interrelacionados entre sí: un significativo aumento de frecuencia de detección de especies no *C. albicans* y una mayor tasa de recurrencias de los episodios de vulvovaginitis.

De hecho, el incremento de especies no *C. albicans* ha sido observado fundamentalmente en los episodios recurrentes. Ello ha sido relacionado con una generalización de terapias inadecuadas (automedicación). La erradicación de *C. albicans* puede causar una selección de especies como *C. glabrata*, resistente a diferentes agentes de uso común.

Candida es un hongo dimorfo que puede encontrarse en dos diferentes estados. Las esporas (blastosporas) constituyen el fenotipo para la extensión, diseminación y transmisión. Constituyen una forma resistente del hongo y estarían asociados con las colonizaciones asintomáticas. Por otro lado, los micelios son las formas germinativas: este fenotipo tiene capacidad invasora tisular y ocasiona la sintomatología propia de la infección [2].

En cuanto a la patogénesis se refiere, *Candida* sigue un proceso de tres pasos, el primero de los cuales es la adhesión. La adhesión es crucial en la supervivencia de las esporas. En este sentido, la capacidad de adhesión de *C. albicans* es superior a la de otras especies y ello podría explicar la mayor frecuencia de esta especie en este tipo de infecciones. La adhesión tiene lugar por la unión a un receptor de membrana (iCb3 y fibronectina) por parte de una proteína transmembrana de la membrana micótica (análoga a la integrina). Esta proteína micótica es capaz de anclarse en el receptor epitelial.

Existen factores que pueden actuar como promotores o facilitadores del proceso de adhesión. En este sentido, un ambiente hiperestrogénico incrementa la exposición de los complejos epiteliales glicoproteicos que

Dirección para correspondencia:
Dr. Gorka Barrenetxea Ziarrusta
Departamento de Especialidades Médico-Quirúrgicas
Facultad de Medicina y Odontología
Universidad del País Vasco
Apdo. 699, 48080 Bilbao, España
Tel.: +34 94 439 6062
Fax: +34 94 439 5424
E-mail: gorkabz@euskalnet.net

©2002 Revista Iberoamericana de Micología
Apdo. 699, E-48080 Bilbao (Spain)
1130-1406/01/10.00 Euros

actúan como receptores facilitando así la adherencia de los hongos a la superficie epitelial. De hecho la vulvovaginitis candidiásica es menos frecuente en situaciones de hipoestronismo (premenarquia, postmenopausia). Por otro lado, la gestación y la ingesta de anticonceptivos orales de alta dosis incrementan la proclividad a este tipo de infecciones.

Otro factor que puede afectar la capacidad de adhesión de los hongos es la competencia con la flora vaginal, concretamente con los lactobacilos vaginales. Los lactobacilos inhiben la adhesión de esporas micóticas a la superficie epitelial mediante un proceso de co-agregación y competencia por los receptores. De esta forma, una reducción de la flora vaginal de lactobacilos condiciona un incremento del riesgo de infección micótica.

Una vez adheridas, las esporas son incapaces de penetrar en el epitelio vaginal y causar una vulvovaginitis. Para ello es necesaria la germinación de las esporas y el desarrollo de hifas y micelios. Una vez formados los micelios, *Candida* es capaz de penetrar e invadir el epitelio vaginal. Este proceso de penetración esta directamente relacionado con la producción de una serie de proteasas capaces de destruir proteínas con función defensiva a nivel de la mucosa vaginal por parte de las hifas.

La invasión epitelial ocasiona la liberación de una serie de sustancias (prostaglandinas, bradikinina) con capacidad de inducir cambios inflamatorios a nivel local: ello ocasiona edema, eritema e incremento del flujo vaginal. De hecho, la leucorrea candidiásica consiste en una mezcla de células vaginales exfoliadas y polimorfonucleares.

En este sentido, los estrógenos promueven también el desarrollo de micelio facilitando la penetración y consiguiente aparición de una infección clínica.

Mecanismos defensivos

La flora vaginal constituida por lactobacilos constituye la barrera defensiva más importante frente a la infección candidiásica. Los lactobacilos actúan a tres diferentes niveles. En primer lugar compiten con los hongos por los nutrientes. En segundo lugar, mediante un proceso de co-agregación, son capaces de bloquear los receptores epiteliales para los hongos, inhibiendo de esta forma la adhesión de los mismos al epitelio vaginal. Este mecanismo de defensa es el más importante. Finalmente, los lactobacilos son capaces de generar sustancias (las llamadas bacteriocinas) capaces de inhibir la germinación de micelios.

El papel defensivo de los lactobacilos puede explicar el hecho de que un tratamiento antibiótico pueda desencadenar una micosis vaginal por depleción de la flora vaginal.

Por otra parte, los pacientes inmunodeprimidos presentan vaginitis candidiásicas recurrentes con una alta frecuencia. Es evidente que los anticuerpos locales, IgA, juegan un papel fundamental en la defensa frente a micosis vaginales. Asimismo, tanto la vaginitis candidiásica oral como la vaginal se asocian a estados de inmunodepresión celular. Hasta un 70% de pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) presentan algún episodio de candidiasis oral o vaginal.

Vulvovaginitis candidiásica recurrente

Se han formulado dos grupos de hipótesis para explicar los episodios de vulvovaginitis candidiásica recurrente. Por un lado, se postula la reinfección bien a partir de reservorios en otros sistemas orgánicos (sistema diges-

tivo, tracto urinario, etc.) o por contaminación por transmisión sexual por ejemplo [6,7]. Por otro, la verdadera recurrencia/recidiva, hipótesis basada en la similitud de biotipos de las cepas detectadas en sucesivos episodios. Diferentes factores han sido implicados en ambas hipótesis (Tabla 1) incluyendo aquellos que hacen referencia al agente infeccioso y al huésped. La ausencia de una completa erradicación por un tratamiento inadecuado o por la existencia de cepas resistentes puede ocasionar un fallo terapéutico y, por tanto, una recidiva. *C. albicans* es habitualmente sensible a los imidazoles pero otras especies (*C. glabrata* por ejemplo) son menos sensibles aumentando la frecuencia de recidivas [8,9]. También, variaciones antigénicas y mutaciones podrían estar implicados en un aumento de la virulencia micótica y consiguiente recidiva.

Tabla 1. Patogénesis de la candidiasis vulvovaginal recidivante.

Hipótesis	Fuente	Causa	Comentarios
Reinfección	Digestiva ETS	Anal Pareja	La reinfección puede o no estar causada por la misma cepa.
Recidiva	Virulencia de <i>Candida</i> Dimorfismo	Resistencia a antimicóticos Modulación antigénica	Especies de <i>Candida</i> no- <i>C. albicans</i>
	Factores del huésped	Inmunológicos No inmunológicos	Inmunidad humoral y celular Flora bacteriana local Nivel de estrógenos

En cualquier caso, el posible origen de la vulvovaginitis recidivante a partir de un reservorio intestinal es controvertido. El tipaje de los organismos obtenidos de vagina y recto debería revelar la presencia de una cepa idéntica, pero un número importante de autores han encontrado una escasa correlación entre los cultivos vaginales y rectales [8].

Factores predisponentes

El embarazo predispone tanto a la infección candidiásica primaria como, de forma más importante, a las recurrencias. Ello es especialmente más frecuente a partir de las 28 semanas de gestación. La infección en esta situación supone un reto terapéutico importante probablemente debido al alto nivel de glucógeno producido por el epitelio vaginal estimulado por los altos niveles estrogénicos gestacionales. Ello supone un elemento nutritivo facilitador tanto de la multiplicación como de la germinación micótica. Además, unos niveles elevados de progesterona tienen unos efectos supresores de la inmunidad celular por una parte y, por otra, un efecto promotor de una mayor expresión del gen responsable de la síntesis celular del receptor epitelial capaz de unirse a *Candida*.

Del mismo modo, la utilización de anticonceptivos orales de alta dosis (ciertamente de escasa utilización en la actualidad) predispone a la aparición de micosis vaginales. Los dispositivos intrauterinos también han sido asociados a episodios de vaginitis micótica probablemente porque los hilos actúan como reservorio.

Cualquier alteración en los niveles de glucosa (especialmente en situaciones de hiperglucemia y en cualquier estado en el que se produce una elevación del glucógeno vaginal) puede promover una candidiasis vaginal. El exceso de glucógeno, además de aumentar el sustrato

nutritivo de los hongos, promueve un incremento en la capacidad de adhesión de los hongos.

La utilización de antibióticos puede incrementar tanto la colonización como la infección por *Candida*. Aunque diferentes estudios caso-control no han sido definitivos en este sentido, los antibióticos eliminarían la flora vaginal, principal baluarte defensivo del ecosistema vaginal frente a los hongos.

Tratamiento

Un abordaje global del problema debe, en primer lugar, dirigirse a la prevención del mismo mediante la actuación sobre los factores predisponentes o coadyuvantes. No obstante, no siempre estos factores de riesgo son fáciles de controlar. Por otra parte, el tratamiento de la vulvovaginitis candidiásica plantea un reto terapéutico de primer orden en cuanto a metodología y análisis de resultados.

En cuanto al tratamiento médico se refiere, existe un amplio número de agentes antifúngicos. Actualmente son los imidazoles los agentes antifúngicos principalmente utilizados. Sobre la base de los efectos antimicóticos de los benzoimidazoles descubiertos en 1949 por Kimming y Rieth se llevó a cabo una amplia investigación para obtener fármacos clínicamente adecuados. Fue en 1969 cuando Plempel *et al.* quienes describieron el cotrimazol, primer imidazol con validez clínica y utilizado aún en la actualidad [5,6]. Su mecanismo de acción sería la inhibición de la síntesis de la pared celular mediante la inhibición de la citocromo P450 14 α -demetilasa, dando lugar a una depleción de ergosterol [10]. El espectro de acción de los imidazoles no incluye los lactobacilos propios de la flora fisiológica vaginal. De esta forma, a principios de la década de 1970 se introdujeron en el mercado el cotrimazol, el nitrato de miconazol y el nitrato de econazol.

La primera aparición de una pauta monodosis fue al inicio de la década de 1980 con la comercialización de un preparado comercial que contenía 500 mg de clotrimazol. Posteriormente, otras pautas monodosis con Fenticonazol y Sertaconazol han alcanzado una gran difusión.

La primera cuestión a plantearse a la hora de diseñar un tratamiento de una vulvovaginitis micótica es la de la elección de un tratamiento local o sistémico. En general, en la mayor parte de referencias bibliográficas los porcentajes de éxito en los casos de episodios aislados

(no recidivantes) son similares con ambos regímenes. Ello parece apoyar la utilización de productos de aplicación local por los previsibles menores efectos secundarios. No obstante, el tratamiento oral presenta sus indicaciones que incluyen aquellas pacientes con inmunodeficiencias graves, efectividad sobre un eventual reservorio intestinal y antecedentes de reacciones irritativas locales.

Tabla 2. Recomendaciones para el tratamiento de la vulvovaginitis micótica recidivante.

1. Confirmación diagnóstica
2. Tratamiento de los factores predisponentes
3. Utilización de antimicóticos vaginales en fase premenstrual de forma profiláctica
4. Utilización de antimicóticos vaginales antes y después de pautas antibióticas
5. Normas de higiene íntima

El tratamiento de la vulvovaginitis recidivante constituye un reto terapéutico de primer orden y plantea una incertidumbre en cuanto a análisis de resultados de los diferentes trabajos de investigación. A pesar de que el manejo futuro de esta entidad conllevará la utilización de sustancias inmunomoduladoras, lo cierto es que en la actualidad hemos de aplicar las medidas profilácticas y métodos terapéuticos de los que disponemos en base a los factores etiopatogénicos que nos son conocidos. El objetivo inicial es mantener a la paciente libre de síntomas para, finalmente, curarla. Los pasos a seguir se refieren en la tabla 2. En general, la primera línea de actuación es la vía local, reservando la vía oral para casos de intolerancia o inmunosupresión. Sin embargo, aunque la respuesta inmediata puede ser similar en tratamientos tópicos o sistémicos, recientes trabajos parecen sugerir una menor tasa de recidivas cuando se utilizan preparados por vía oral [11,12]. En este sentido, la actuación sobre eventuales reservorios o la efectividad mostrada frente a cepas resistentes a otros azoles por parte de itraconazol, pueden hacer de este producto una alternativa válida para el tratamiento de las vulvovaginitis recidivantes, con lo que ello supone de resolución de un problema que afecta a un inmenso número de mujeres.

Bibliografía

1. Hurley R. Recurrent *Candida* infection. Clin Obstet Gynecol, 1981; 8: 209-13.
2. Ferrer J. Vaginal candidosis: epidemiological and etiological factors. Int J Gynecol Obstet, 2000; 71 (S1): 21-27.
3. Plass EB, Hesselstine HC, Borts IH. Case-report vulvovaginal infection due to *Candida albicans*. Am J Obstet Gynecol, 1931; 21: 320-322.
4. García JF, Schneider J, Burgos A, Quindós G, Rodríguez-Escudero FJ, Pontón J. Estudio microbiológico prospectivo de pacientes con leucorrea vaginal sintomática. Clin Invest Gin Obst, 1992; 19: 334-336.
5. Sobel JD. *Candida* vulvovaginitis. Sem Dermatol, 1996; 15: 17-28.
6. Sobel JD. Epidemiology and pathogenesis of recurrent vulvovaginal candidiasis. Am J Obstet Gynecol, 1985; 152: 924-935.
7. Lanchares JL, Hernández ML. Recurrent vaginal candidiasis: changes in etiopathogenical patterns. Int J Gynecol Obstet, 2000; 71 (S1): 29-35.
8. Sobel JD, Chaim W. Treatment of *Torulopsis glabrata* vaginitis: retrospective review of boric acid therapy. Clin Infect Dis, 1997; 24: 649-652.
9. Spinillo A, Capuzzo E, Egbe TO, Baltaro F, Nicola S, Piazzi G. *Torulopsis glabrata* vaginitis. Obstet Gynecol, 1995; 85: 993-998.
10. Meis J, Verweij PE. Current treatment of micotic infections. Drugs, 2001; 61 (suppl): 15-26.
11. Mikamo H, Kawazoe K, Sato Y, Hayasaki Y, Tamaya T. Comparative study of the effectiveness of antifungal agents in different regimens against vulvar candidiasis. Chemotherapy, 1998; 44: 364-368.
12. De Beule K, Van Gestel J. Pharmacology of itraconazole. Drugs, 2001; 61 (Suppl): 27-37.