



Nota

Eficacia terapéutica del voriconazol en candidiasis vulvovaginal crónica por *Candida glabrata*

Elisabeth Gomez-Moyano^{a,*}, Ana Cid Lama^b, Maria Dolores Fernández Ballesteros^a, Miguel Lova Navarro^a, Angel Vera Casaño^a y Vicente Crespo Erchiga^a

^a Servicio de Dermatología, Hospital Carlos Haya, Málaga, España

^b Servicio de Microbiología, Complejo Hospitalario Universitario de Orense, Orense, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 11 de enero de 2012

Aceptado el 18 de julio de 2012

On-line el 8 de agosto de 2012

Palabras clave:

Voriconazol
Tratamiento antifúngico
Levaduras
Candida glabrata
Vulvovaginitis

Keywords:

Voriconazole
Antifungal agents
Yeasts
Candida glabrata
Vulvovaginitis

R E S U M E N

Antecedentes: La vulvovaginitis candidiásica es una infección frecuente en mujeres jóvenes que se acompaña de alta morbilidad y elevados gastos sanitarios.

Objetivos: Las candidiasis vaginales causadas por *Candida glabrata* constituyen un reto terapéutico dada la resistencia adquirida por muchas cepas de esta especie a los antifúngicos azólicos.

Métodos: En este trabajo presentamos 2 casos de candidiasis vaginal complicada por *Candida glabrata* resistentes a fluconazol y tratadas con voriconazol.

Resultados: Las 2 pacientes mejoraron tras la administración de voriconazol, 400 mg/12 h el primer día y posteriormente 200 mg/12 h durante 14 días, con desaparición de la sintomatología y la negativización de los cultivos.

Conclusiones: En conclusión, los resultados obtenidos nos llevan a sugerir el uso del voriconazol como alternativa terapéutica en este tipo de candidiasis que, aunque no comprometen la vida, llevan asociada una elevada morbilidad.

© 2012 Revista Iberoamericana de Micología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Efficacy of voriconazole treatment in chronic vulvovaginal candidosis due to *Candida glabrata*

A B S T R A C T

Background: Vulvovaginal candidosis is a common infection in young women, and it is associated with high morbidity and high health costs.

Aims: Vulvovaginal candidosis caused by *Candida glabrata* is a therapeutic challenge due to the acquired resistance of many strains of this species to azole antifungals.

Methods: We present two cases of vaginal candidosis complicated by fluconazole-resistant *Candida glabrata*, and treated with voriconazole.

Results: Both patients improved after administration of voriconazole, 400 mg/12 h the first day and then 200 mg every 12 h for 14 days. Their symptoms disappeared and cultures became negative.

Conclusions: These results suggest voriconazole can be used as a therapeutic alternative for this type of candidosis which, although not life threatening, is associated with a high morbidity.

© 2012 Revista Iberoamericana de Micología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

La vulvovaginitis candidiásica es una infección frecuente en mujeres jóvenes que se acompaña de una alta morbilidad y elevados costes sanitarios. Se caracteriza por una inflamación de

la vulva y vagina secundaria generalmente a condiciones fisiológicas alteradas que determinan una disminución de la inmunidad local (véase la [tabla 1](#)). El 75% de las mujeres tendrá al menos un episodio de vulvovaginitis candidiásica en su vida¹ y de ellas un 5-8% desarrollará vulvovaginitis crónica recurrente (VVC), entendiéndose esta como 4 o más infecciones sintomáticas al año⁸. Las recurrencias suelen producirse en los 3 meses siguientes al primer

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: eligm80@hotmail.com (E. Gomez-Moyano).

Tabla 1
Diferencias entre candidiasis vaginal complicada y no complicada

	Candidiasis vaginal no complicada	Candidiasis vaginal complicada
Recurrencias	No o poco frecuente	Sí
Agente causal	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida</i> no <i>C. albicans</i>
Asociación	No	Inmunodepresión, embarazo, diabetes, antibióticos, anticonceptivos, resistencia al tratamiento
Tratamiento ⁸	Tópico, pautas cortas: – Clotrimazol 500 mg óvulo una sola vez – Fluconazol 150 mg vía oral dosis única – Clotrimazol 1% crema vaginal 5 g 7-14 días – Clotrimazol 100 mg vaginal/día 7 días – Nistatina 100.000 U intravaginal 14 días	Oral, prolongado: – Ácido bórico 600 mg tableta vaginal, administrado 2 veces al día por 14 días y mantenimiento 2 veces/semana, 12 semanas – Nistatina 100.000 U, vaginal, 14 días – Fluconazol 150 mg vía oral, una vez al mes – Fluconazol 150 mg/día, 14 días y mantenimiento con 150 mg/semanal 6 meses ⁹ – Itraconazol 200 mg, 1 comprimido vía oral una vez al mes 6 meses

episodio. Entre el 10 y el 33% de estas formas recurrentes las producen especies distintas de *Candida albicans*, como *Candida glabrata*², *Candida tropicalis*, *Candida krusei* o *Candida parapsilopsis*.

Las candidiasis vaginales causadas por *C. glabrata* constituyen un reto terapéutico, dada su resistencia a algunos antifúngicos azólicos².

Presentamos 2 casos de candidiasis vaginal complicada por *C. glabrata* resistentes a fluconazol y tratados con voriconazol.

Casos clínicos

Primer caso

Mujer de 21 años, con antecedentes de candidiasis vaginal crónica de 2 años de evolución, con importante prurito vaginal y anal, y disuria. Tras haber realizado diferentes pautas de azoles tópicos sin éxito e itraconazol 200 mg durante 2 semanas, es derivada a Dermatología. Se solicita analítica incluyendo serología para VIH, que resultó negativa. En el cultivo se aísla *C. glabrata* y el fungigrama confirma resistencia a fluconazol, itraconazol y miconazol, y sensibilidad a voriconazol y anfotericina B. Dada la sensibilidad dependiente de la dosis de esta especie al fluconazol, se planifica tratamiento con fluconazol 800 mg el primer día, seguido de fluconazol 600 mg/día durante 14 días y posterior mantenimiento con fluconazol 600 mg/semanal. Se combina con óvulos de nistatina 300.000 U durante 14 días y medidas higiénicas (evitar tampones, ropa oclusiva, etc.). Ante la escasa mejoría, al tercer mes de tratamiento se sustituye la nistatina por óvulos de ácido bórico 600 mg/12 h durante 14 días y posteriormente 2 veces por semana. Tras 6 meses de tratamiento con fluconazol, la sintomatología persiste, los cultivos continúan positivos y sigue aislándose *C. glabrata*. Se inicia entonces tratamiento con voriconazol 400 mg/12 h el primer día y posteriormente 200 mg/12 h durante 14 días, con desaparición total de los síntomas. La mejoría clínica y la ausencia de cultivos positivos persisten tras 8 meses la finalización del tratamiento.

Segundo caso

Mujer de 34 años de edad, sin antecedentes clínicos de interés, que tras cesárea comienza con vulvovaginitis recurrente tratada con medidas higiénicas, miconazol tópico, óvulos de *Lactobacillus*, óvulos de ácido bórico, fluconazol 150 mg/mensual durante 3 años y diferentes pautas de itraconazol por vía oral por parte de Ginecología, sin éxito. Serología negativa para el VIH. En los diferentes cultivos realizados durante estos años se aisló siempre *C. glabrata*. Se realiza un estudio de sensibilidad de la cepa mediante E-test, resultando ser sensible a caspofungina, flucitosina y voriconazol, y resistente a fluconazol e itraconazol. Se instaura entonces tratamiento con voriconazol 400 mg/12 h el primer día y posteriormente 200 mg/12 h durante 14 días. Sin embargo, al segundo día de tratamiento la paciente refiere fotofobia y taquicardia que ceden

espontáneamente al cuarto día. Tras 14 días de tratamiento existe mejoría clínica y se negativizan los cultivos. Después de 6 años no ha habido nuevas recurrencias.

Discusión

El tratamiento en la candidiasis complicada debe ser prolongado, de 7 a 14 días, por vía oral¹⁰. Son múltiples los regímenes terapéuticos propuestos⁸. La terapia de mantenimiento con fluconazol 150 mg semanal consigue evitar la recurrencia en el 90% de los casos tras 6 meses. Sin embargo, la cura a largo plazo parece difícil de lograr⁴.

No se conoce la duración óptima de la terapia supresora y la fisiopatología de la cronicidad y recurrencia es incierta. Estas dificultades terapéuticas se agravan ante especies del género *Candida* resistentes a los antifúngicos habituales^{5,6,8}.

No existe suficiente información en las guías clínicas para el manejo de la VVC por *C. glabrata*, ya que en la mayoría de los ensayos clínicos de vaginitis los casos por *C. glabrata* son excluidos o representan un número insuficiente para extraer conclusiones, incluso en grandes series^{1,10}. Por ello, la respuesta clínica a los tratamientos convencionales y orales no es bien conocida. Realmente, la experiencia en el manejo de pacientes con *C. glabrata* se basa en la aportación de casos aislados derivados a clínicas especializadas tras la escasa respuesta a un gran número de tratamientos tópicos y orales. Los estudios *in vitro* revelan una baja sensibilidad de *C. glabrata* a fluconazol y algunos del resto de azoles comparada con *C. albicans*^{3,5,6}. El tratamiento con ácido bórico, 600 mg/día intravaginal durante 14 días, se ha mostrado eficaz en las vaginitis por *Candida* no *albicans* que han fracasado con diferentes pautas de azoles, consiguiendo tasas de erradicación del 70%^{7,9}. Asimismo, se han ensayado tratamientos con nistatina tópica y flucitosina con resultados variables; sin embargo, esta última no se comercializa en España⁹. El voriconazol es un nuevo antifúngico que se ha desarrollado para afrontar la necesidad creciente de nuevos y eficaces tratamientos contra las micosis invasoras. Este nuevo antifúngico ha demostrado resultados alentadores *in vitro* frente a *C. glabrata*⁴⁻⁶. El empleo del voriconazol está autorizado en candidiasis invasivas graves resistentes a fluconazol, las aspergilosis invasoras y en infecciones fúngicas graves por *Scedosporium*. En la actualidad, se está planteando como una alternativa terapéutica en estomatitis candidiásicas por *C. glabrata* resistentes a fluconazol en humanos⁴, y probablemente en el futuro se posiciona como una de las principales alternativas terapéuticas en la VVC por *C. glabrata*, pero será necesario un mayor número de casos para poder extraer conclusiones clínicas, pues por el momento solo hay estudios en ratones³.

En conclusión, aportamos los 2 primeros casos de vulvovaginitis candidiásica recurrente por *C. glabrata* tratadas con éxito con voriconazol. Los elevados costes de los prolongados tratamientos convencionales y la resistencia a los mismos aconsejan proponer el voriconazol como alternativa terapéutica en candidiasis

que, aunque no comprometan la vida, llevan asociada una elevada morbilidad.

Bibliografía

1. Ferrer J. Vaginal candidosis: epidemiological and etiological factors. *Int J Gynecol Obstet.* 2000;71:s21-717.
2. Fidel Jr PL, Vazquez JA, Sobel JD. Comparison to *C. albicans* pathogenesis, and clinical disease with *Candida glabrata*: Review of epidemiology. *Clin Microbiol Rev.* 1999;12:80.
3. González GM, Portillo OJ, Uscanga GI, Andrade SE, Robledo M, Rodríguez C, et al. Therapeutic efficacy of voriconazole against a fluconazole-resistant *Candida albicans* isolate in a vaginal model. *J Antimicrob Chemother.* 2009;64:571-3.
4. Marcos-Arias C, Eraso E, Madariaga L, Carrillo-Muñoz AJ, Quindós G. In vitro activities of new triazole antifungal agents, posaconazole and voriconazole, against oral candida isolates from patients suffering from denture stomatitis. *Mycopathologia.* 2012;173:35-46.
5. Pfaller MA, Diekema DJ, Gibbs DL, Newell VA, Ellis D, Tullio V, et al., and the Global Antifungal Surveillance Group. Results from the ARTEMIS DISK Global Antifungal Surveillance Study, 1997 to 2007: a 10. 5-year analysis of susceptibilities of *Candida* species to fluconazole and voriconazole as determined by CLSI standardized disk diffusion. *J Clin Microbiol.* 2010;48:1366-77.
6. Pfaller MA, Diekema DJ, Gibbs DL, Newell VA, Meis JF, Gould IM, et al. Results from the ARTEMIS DISK Global Antifungal Surveillance Study, 1997-2005: An 8.5-year analysis of susceptibilities of *Candida* and other yeast species to fluconazole and voriconazole by CLSI standardized disk diffusion testing. *J Clin Microbiol.* 2007;45:1735-45, 86.
7. Phillips AJ. Treatment of *non-albicans Candida* vaginitis with amphotericin B vaginal suppositories. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;192:2009-12.
8. Sobel JD. Vulvovaginal candidosis. *Lancet.* 2007;369:1961-71.
9. Sobel JD, Chaim W, Nagappan V, Leaman D. Treatment of vaginitis caused by *Candida glabrata*: use of topical boric acid and flucytosine. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;189:1297-300.
10. Sobel JD, Wiesenfeld HC, Martens M, Danna P, Hooton TM, Rompalo A, et al. Maintenance fluconazole therapy for recurrent vulvovaginal candidiasis. *N Engl J Med.* 2004;351:876-83.