

VULVOVAGINITIS CANDIDIASICA

PATOGENESIS, RECURRENCIAS Y TRATAMIENTO

H. VELEZ, F. MONTOYA

INTRODUCCION

Las enfermedades infecciosas genitales representan uno de los principales motivos de consulta en la mujer y pueden manifestarse como flujo vaginal. En Colombia la vaginitis o vulvovaginitis candidiásica es considerada la segunda causa en importancia de dichos problemas (1). El agente infeccioso más frecuente es la *Candida albicans* a pesar de que otras especies pueden ser responsables de las mismas manifestaciones (2).

Por razones que no están claras, aunque muchas mujeres pueden ser colonizadas por estos agentes, sólo una minoría desarrolla manifestaciones clínicas y un número aún menor presenta síntomas a repetición. A pesar de que los signos y síntomas no son necesariamente específicos, el prurito y la secreción blanca y grumosa son las quejas predominantes (3).

Estudios experimentales en mujeres han podido determinar que cien levaduras representan el inóculo mínimo para inducir el cuadro clínico y que el período de incubación oscila entre 1 y 4 días; también se sabe que para obtener el aislamiento de una colonia en medios de cultivo sólidos, se requiere un mínimo de 10^3 levaduras por ml de flujo vaginal y para la observación microscópica no menos de 10^5 levaduras por ml del mismo (4, 5). Se desprende de lo anterior que puede haber colonización por *Cándida* con exámenes directos y cultivos negativos.

Afortunadamente en la mayoría de mujeres sintomáticas el examen directo es positivo y sólo excepcionalmente lo es en un caso asintomático; en forma similar, es extremadamente raro encontrar mujeres con manifestaciones clínicas y examen directo negativo.

Podemos concluir que en una mujer con prurito y/o flujo el hallazgo de blastoconidias y/o filamentos en el examen directo (KOH y/o Gram), es suficiente para establecer el diagnóstico de la entidad (6); sólo utilizamos el cultivo en casos sintomáticos con examen directo negativo y donde se han descartado otras posibles etiologías.

A pesar del resultado negativo para blastoconidias y filamentos, el examen directo se considera sugestivo de infección candidiásica de acuerdo con los siguientes hallazgos concomitantes: pH inferior a 7.0, abundantes células epiteliales, abundantes lactobacilos, reacción leucocitaria escasa o en cantidad media.

En algunas pacientes el examen en fresco permite observar células guía que sugieren una asociación con vaginosis bacteriana (7, 8). Es indispensable en estos casos la coloración de Gram para identificar el tipo de bacterias adheridas a las células epiteliales. Si demostramos que se trata de cocobacilos (Gram variable) se confirma dicha asociación; de lo contrario, se trata de un incremento de cocos gram positivos adherentes a las células epiteliales, fenómeno frecuentemente inducido por la *Cándida* (7).

PATOGENESIS

Principales fuentes de infección

Perinatal. El primer contacto del individuo con la *Cándida* se da al momento del parto, al exponerse a la flora del canal vaginal de la madre; la lactancia y el contacto del niño con otras personas diferentes de la madre son fuentes adicionales de contagio. Rápidamente la piel y las mucosas son colonizadas por las levaduras; sin embargo, el número de éstas se mantiene estable gracias al control ejercido por una serie de mecanismos de defensa locales específicos e inespecíficos, muchos de ellos aún no esclarecidos (4).

Post-natal. En la mujer adulta, la principal fuente de levaduras para el desarrollo de una

Drs. Herta Vélez A, y Fernando Montoya M: Profesores, Departamento de Microbiología y Parasitología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín.

Solicitud de separatas, a la Dra. Vélez.

candidiasis vaginal resulta ser su propia vagina: alteraciones metabólicas o inmunológicas propician la proliferación descontrolada del microorganismo y su transformación en estructuras con mayor capacidad patogénica (4).

Podrían ser fuentes accesorias de contagio las levaduras de la región vulvar y perianal, las del tracto gastrointestinal, las de la piel y las residentes en la cavidad oral y genitales del compañero sexual (4).

Factores desencadenantes de la enfermedad

Se dividen en dos grandes grupos: aquellos que propician la multiplicación del microorganismo y aquellos que favorecen la germinación de la levadura (transformación en micelio). Entre los factores anteriores hay unos que inciden directamente sobre el parásito y otros que modifican al huésped.

1. Multiplicación del microorganismo

Factores hormonales. La multiplicación es favorecida por el aumento en la concentración de carbohidratos en la mucosa vaginal. Este hecho está relacionado con la acción estrogénica que, como fenómeno normal, incrementa el contenido de glucógeno durante la primera fase del ciclo menstrual y durante el embarazo; lo mismo sucede por la acción de anticonceptivos hormonales (9-11). Las píldoras anti-conceptivas con menos de 50 mcg de estrógenos parecen, sin embargo, no estimular la proliferación del agente (12).

No sólo los estrógenos están relacionados con los niveles de carbohidratos vaginales sino también el déficit de insulina. En mujeres con diabetes manifiesta o subclínica la proliferación de las levaduras se estimula y en casos de vaginitis candidiásica en mujeres post menopáusicas resulta imperativo realizar curvas de tolerancia a la glucosa para descartar diabetes subclínica (9-11).

Factores físicos. El calor y la humedad favorecen la maceración de la piel, propiciando la infección cutánea y a partir de ella, por contigüidad, la invasión del tejido vaginal. Esta situación se presenta especialmente en mujeres que utilizan interiores que no permiten una adecuada transpiración como son las prendas a base de nailon (pantalones y mediantalón) así como los bluejeans demasiado ajustados (9-11).

El pH no parece ser un factor primordial en el desarrollo de la candida, siempre y cuando se mantenga por debajo de 7.0 (11).

Uso de antibióticos. La flora bacteriana vaginal actúa como un factor negativo sobre la capacidad de proliferación de las levaduras pues al encontrarse en mayor cantidad, compete por el sustrato alimenticio. Además, las bacterias producen factores inhibidores del crecimiento de la candida mediante los cuales se controla su proliferación. Al administrar antibióticos y en general sustancias antibacterianas, en forma sistémica o local, se destruye la flora bacteriana, permitiendo el crecimiento libre de las levaduras y convirtiéndose en uno de los factores más importantes que propician la candidiasis vaginal. La sola administración de antibacterianos para el control del acné, la administración de óvulos de tetraciclina y cloranfenicol e incluso la administración sistémica de metronidazol y derivados pueden desencadenar una candidiasis vaginal (9-11).

Factores inmunológicos. Parece que la inmunidad humoral, sistémica o local, específica o inespecífica, no ejerce ningún efecto sobre la proliferación del microorganismo (4, 13, 14). Se desconoce el papel de la fagocitosis y se acepta que la inmunidad celular es el principal mecanismo de control (4, 13, 14).

2. Filamentación o germinación

Hoy se sabe que las levaduras del género *Candida* son microorganismos dimórficos de tal manera que se pueden presentar como blastoconidas (levaduras) y como hifas o formas de micelio.

La fase miceliar representa la forma más virulenta del microorganismo pues se adhiere fácilmente al epitelio y lo penetra con más agilidad (15). Sin embargo la fase de levadura, aunque en menor grado, también posee dichas características (11).

En síntesis, todos aquellos factores que estimulen la adhesividad y la invasividad del agente favorecen el desarrollo de la enfermedad. La capacidad invasora de la candida, en cualquiera de sus fases, se limita únicamente a la mucosa y nunca se ha logrado observarla por debajo de la membrana basal del epitelio

(10). Los efectos deletéreos los ejerce tanto como parásito extracelular como intracelular (16). Se desconocen los mecanismos por los cuales se producen los daños de la mucosa. Se han descrito sin embargo, daños mediados por "toxinas" elaboradas por las levaduras como también acciones tóxicas mediadas por los ácidos orgánicos producidos durante los procesos de fermentación del microorganismo. Recientemente se ha demostrado la capacidad degranulante de las Cándidas sobre basófilos humanos (4).

Factores estimulantes de adhesividad

Factores exógenos. Estudios de pH vaginal comprueban que la adhesividad es mayor en medios neutros o ligeramente alcalinos. Mientras más se aproxime el pH vaginal a valores normales (4.0-4.5) más se dificulta la adherencia de la Cándida. La flora bacteriana ocupa receptores en el epitelio vaginal bloqueando la interacción epitelio-levadura; de ahí que el tratamiento antibacteriano favorezca la adhesividad del hongo (11).

En términos fisiológicos, la progesterona es capaz de adherirse a la pared de la levadura y en esta forma el hongo puede unirse a los receptores epiteliales de la hormona. Por lo tanto durante la fase progestacional del ciclo menstrual y durante el embarazo se favorece la adhesividad epitelial del agente infeccioso.

Factores endógenos. En la pared de la Cándida existe una serie de sistemas enzimáticos que facilitan la adhesividad al epitelio; un conjunto de proteasas o enzimas proteolíticas parece jugar un papel fundamental. *In vitro* se ha demostrado una mutante de *C. albicans* avirulenta sin capacidad de adherencia por la carencia del sistema de proteasas (4).

Factores que estimulan la germinación

En el semen se han detectado algunos factores que estimulan la transformación de la fase levadura a la miceliar (17). Esto explicaría en parte la mayor frecuencia de la enfermedad en mujeres sexualmente activas.

Recientemente se han descrito en la Cándida receptores citoplasmáticos para estrógenos, que le permiten interactuar con dicha hormona, estimulándose la transformación miceliar (18). Se ha aislado una cepa de *C. albicans* incapaz de filar *in vitro* o de inducir en-

fermedad en ratas inoculadas intravaginalmente (4). Por lo tanto, en determinado momento una mujer podría estar infectada con una cepa avirulenta de Cándida con incapacidad de adherencia o de filamentación.

FORMAS CLINICAS

Luego de la colonización de la mucosa vaginal por las levaduras del género *Candida*, un número no determinado de pacientes nunca desarrollará una candidiasis vaginal manifiesta. Otro grupo sólo presentará cuadros ocasionales y un tercero presentará cuadros repetidos.

Aquella persona que se infecte con una cepa no virulenta, nunca desarrollará una forma clínica; la que sea colonizada por una cepa resistente a los imidazoles y que desarrolle manifestaciones clínicas, sólo responderá cuando sea tratada con el antifúngico al cual sea sensible y aquella que se infecte con una cepa de sensibilidad antifúngica reducida sólo mejorará con dosis muy altas o prolongadas del respectivo antimicótico. Las cepas resistentes y de baja sensibilidad son infrecuentes en la práctica clínica.

De acuerdo con la extensión del compromiso genital podemos clasificar las candidiasis en vaginales, vulvovaginales y vulvares. Esta clasificación es importante ya que siempre que se detecte compromiso extravaginal es indispensable la aplicación de cremas, además de los consabidos óvulos, para garantizar la recuperación completa (7).

Según se conozca el factor predisponente podemos clasificar las candidiasis en primarias y secundarias. En las secundarias se incluyen las inducidas por antibióticos, anticonceptivos de alto contenido estrogénico, uso de prendas íntimas ajustadas, etc. En las primarias se incluyen los casos en que no se detectan factores desencadenantes evidentes (7).

Las formas repetidas de candidiasis vulvovaginal en la mayoría de los casos no son por reinfección sino por recaída, aún después de haber transcurrido varios meses. El microorganismo no se erradica completamente de la vagina y cuando las condiciones le son favorables prolifera, se adhiere e invade el epitelio vaginal y de nuevo se presentan las manifestaciones clínicas (9).

Después del primer episodio de candidiasis genital sólo un 4% de las mujeres recidiva, pero cuando la mujer ha presentado más de una vulvovaginitis candidiásica el riesgo de recaída es de un 22%. Se acepta en la actualidad como paciente con candidiasis vulvo-vaginal recurrente y crónica aquella que presenta cuatro o más recaídas confirmadas por el laboratorio en el transcurso de un año (19). Sólo en pocos casos el cuadro es secundario a ingesta de antibióticos, diabetes mal controlada, anticonceptivos orales de alto contenido estrogénico, etc. En los casos donde no se detectan los factores anteriores, al parecer los responsables de las recaídas son los defectos inmunológicos; entre estos tenemos la presencia de anticuerpos antilinfocíticos y antiováricos que no sólo modifican la respuesta defensiva sino también el equilibrio hormonal (20). Igualmente se detectan células supresoras específicas para *Cándida* que deprimen la inmunidad protectora contra el microorganismo (21). Por último, es frecuente encontrar en la mujer con recurrencia crónica la coexistencia de problemas alérgicos respiratorios (rinitis, asma) con mayor frecuencia que en la población general (22-24).

TRATAMIENTO

Hay una serie de prácticas terapéuticas que al momento actual carecen de utilidad en la mayoría de las mujeres con recurrencia. Es el caso del tratamiento del compañero sexual. Existen estudios que demuestran que tanto los imidazoles tópicos como sistémicos administrados a éste, no disminuyen las recurrencias (19).

La administración de nistatina oral con el objeto de disminuir la flora digestiva tampoco ha logrado controlar las recurrencias (25). La manipulación del sistema inmunológico con sustancias como el levamisol ha sido igualmente inefectiva (26); en cambio la denominada quimioprofilaxis y la hiposensibilización específica para *Cándida* han sido utilizadas con éxito (27-30). La quimioprofilaxis no impide la recolonización sino que interfiere con el fenómeno de filamentación, reduciendo las *Cándidas* a un número tal que el sistema inmunológico las pueda controlar. Para lograr

lo anterior se administra a partir del 5o. día del ciclo menstrual un imidazol vaginal a dosis terapéuticas. Este esquema se repite mínimo durante seis meses a un año. Igualmente se puede utilizar Ketoconazol 400 mgr/día por vía oral durante cinco días, a partir del primer día del ciclo, mínimo por tres meses (19).

También se ha utilizado la nistatina en forma profiláctica, aplicando un óvulo cada 12 horas durante dos días alrededor del día 14 y durante tres días inmediatamente termine el período menstrual; el esquema anterior se repite durante seis meses.

Algunas pacientes luego de suspender la quimioprofilaxis vuelven a recaer y por lo tanto no queda otro recurso que la quimioprofilaxis indefinida o la hiposensibilización específica.

A pesar de que se ha descrito la coexistencia de alergia respiratoria y vaginitis recurrente por *Cándida* y de que se ha demostrado una disminución en la frecuencia de recurrencias después de la hiposensibilización, el tema no ha sido estudiado a fondo. Por ejemplo, no se han utilizado extractos de *Cándida* para evaluar la reacción inmediata.

ABSTRACT

One of the main causes for women consultation are genital infectious diseases manifested as vaginal discharge. Infection due to *Candida* species is currently regarded as the second commonest cause of vaginitis in Colombia. Therapy with antibiotics and oral contraceptives, hormone imbalances, physical factors and immunological defects are frequently associated to vulvovaginal candidiasis. For reasons that are not clear many women are colonized but only a small minority develop symptoms, that readily respond to topical intravaginal antifungal agents, and an even smaller number have frequent recurrent symptoms. Despite the fact that symptoms and signs are not specific, pruritus and white discharge are predominant complaints.

Experimental studies have shown that 100 yeasts are the minimal inoculum for causing clinical manifestations of infection and that the incubation period is between one and four days. It is also known that for isolation of

one colony in solid culture 100 yeasts per ml of vaginal discharge are required, while for direct microscopical observation 100.000 are necessary. Most symptomatic women have positive direct examination while it is exceptionally positive in asymptomatic cases; false negative direct examination is extremely rare in symptomatic patients. Culture is only needed in symptomatic women in whom the direct examination of vaginal discharge is negative and other etiologies have been ruled out.

In women with recurrent episodes of vulvovaginal candidiasis intermittent chemoprophylaxis and specific immunotherapy appear to be effective and, as such, are indicated.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- DIAZ F, ALZATE LM. Etiología de flujos vaginales. Experiencia basada en 1.065 exámenes directos. Publicación del Departamento de Microbiología y Parasitología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, 1983.
- 2.- DIAZ F, VELEZ MI, JIMENEZ OL, VELEZ H. Etiología de flujos vaginales. Experiencia con 1.158 casos. Publicación del Departamento de Microbiología y Parasitología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, 1984.
- 3.- LOPEZ-MARTINEZ R, RUIZ-SANCHEZ D, VERTIZ-CHAVEZ E. Vaginal candidosis. Oportunitic factors and clinical correlation in 600 patients. Mycopathologia 1984; 85: 167.
- 4.- SOBEL ID. Epidemiology and pathogenesis of recurrent vulvovaginal candidiasis. Am Obstet Gynecol 1985; 152 (part 2): 924.
- 5.- LINDNER J, PLANTEMA F, HOOBKAMP J. Estudios cuantitativos de la flora vaginal de mujeres sanas y de pacientes obstétricas y ginecológicas. Actual Microbiol 1981; 1: 29.
- 6.- AMAYA H. Moniliasis vulvo-vaginal. Rev Col Obstet Ginecol 1955; 6: 239.
- 7.- MONIF G. Classification and pathogenesis of vulvovaginal candidiasis. Am J Obstet Gynecol 1985; 152 (part 2): 935.
- 8.- RESTREPO M. Estudio de 1.200 flujos vaginales. Antioquia Med 1964; 14: 4.
- 9.- MILSON I, FORSSMAN L. Repeated candidiasis. Reinfection or recrudescence? A review. Am J Obstet Gynecol 1985; 152: 956.
- 10.- MERKUS JM, BISSCHOP MP, STOLTE LA. The proper nature of vaginal candidosis and the problem of recurrence. Obstet Gynecol Surv 1985; 40: 493.
- 11.- RYLEY J. Pathogenicity of *Candida albicans* with particular reference to the vagina. J Med Vet Mycol 1986; 24: 5.
- 12.- GOUPH PM, WARNOCK DW, TURNER A, et al. Candidosis of the genital tract in non-pregnant women. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1985; 19: 237.
- 13.- MATHUR S, VIRELLA G, KOISTINEN J, et al. Humoral immunity in vaginal candidiasis. Infect Immun 1977; 15: 287.
- 14.- WALDMAN RH, CRUZ JM, ROWE DS. Immunoglobulin levels and antibody to *Candida albicans* in human cervicovaginal secretions. Clin Exp Immunol 1972; 10: 427.
- 15.- SOBEL JD, MULLER G, BUCKLEY HR. Critical role of germ tube formation in the pathogenesis of candidal vaginitis. Infect Immun 1984; 44: 576.
- 16.- HILL L, EMBIL J. Vaginitis: Current microbiologic and clinical concepts. Can Med Assoc J 1986; 134:321.
- 17.- BARLOW AJE, ALDERSLEY T, CHATAWAY F. Factors present in serum and seminal plasma which promote germ tube formation and mycelial growth of *Candida albicans*. J Gen Microbiol 1974; 82: 261.
- 18.- POWELL BL, FREY CL, DRUTZ DJ. Identification of a 17 betaestradiol binding protein in *Candida albicans* and *Candida (torulopsis) glabrata*. Exp Mycol 1984; 8: 304.
- 19.- SOBEL JD. Management of recurrent vulvovaginal candidiasis with intermittent ketokonazole prophylaxis. Obstet Gynecol 1985; 65: 435.
- 20.- MATHUR S, MELCHERS JT, ADES WE, et al. Antiovarian anti-lymphocyte antibodies in patients with chronic vaginal candidiasis. J Rep Immunol 1980; 2: 247.
- 21.- WITKIN SS, YU IR, LEDGER WJ. Inhibition of *Candida albicans* induced lymphocyte proliferation by lymphocytes and sera from women with recurrent vaginitis. Am J Obstet Gynecol 1983; 147: 809.
- 22.- KUDELKO N. Allergy in chronic monilial vaginitis. Ann Allergy 1971; 29: 266.
- 23.- PALACIOS H. Hypersensitivity as a cause of dermatologic and vaginal moniliasis resistant to local therapy. Ann Allergy 1976; 37: 110.
- 24.- BINGHAM J. Vulvo-vaginal candidosis. An overview. Acta Derm Venereol (Stockh) 1986; 121 (Suppl): 39.
- 25.- MILNE J, WARNOCK D. Effect of simultaneous oral and vaginal treatment on the rate of cure and relapse in vaginal candidiasis. Br J Vener Dis 1979; 55: 362.
- 26.- HOBBS JR, BRIDGEN D, DAVIDSON F, et al. Immunological aspects of candidal vaginitis. J Roy Soc Med 1977; 70 (Suppl 4): 11.
- 27.- FORSSMAN L, MILSOM I. Treatment of recurrent vaginal candidiasis. Am J Obstet Gynecol 1985; 152 (Part 2): 959.
- 28.- DAVIDSON F, MOULD R. Recurrent genital candidiasis in women and the effect of intermittent prophylactic treatment. Br J Vener Dis 1978; 54: 176.
- 29.- BINGHAM J. The treatment of inveterate vulvo-vaginal candidosis. Acta Derm Venereol 1986; 121 (Suppl): 125.
- 30.- ROSEDALE N, BROWNE K. Hyposensitisation in the management of recurring vaginal candidiasis. Ann Allergy 1979; 43: 250.