

///

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO  
FACULTAD DE QUIMICA**



**EXAMENES PROFESIONALES  
FACULTAD DE QUIMICA**

**Trabajo monográfico de actualización**

**CANDIDOSIS VAGINAL Y EVALUACIÓN DE LA  
EFECTIVIDAD TERAPEUTICA DEL ITRACONAZOL**

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE**

**Químico Farmacéutico Biólogo**

**PRESENTA**

**José Eduardo Novelo Retana**

**México, D.F. 2002**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**JURADO ASIGNADO:**

Presidente: **ABEL GUTIERREZ RAMOS**

Vocal: **JOSE ALEXANDRO BONIFAZ TRUJILLO**

Secretario: **MISAEEL GONZALEZ IBARRA**

1er. Sup: **NORMA TREJO MEDINA**

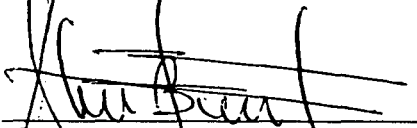
2o. Sup: **IRMA RUIZ SILVA**

Sitio donde se desarrolló el tema:

**DIVERSAS BIBLIOTECAS DE INSTITUCIONES PUBLICAS COMO:**

- **Biblioteca Del Hospital Genral**
- **Biblioteca de la UNAM**
- **Biblioteca de la Facultad de Química**

Asesor del tema:



---

**José Alexandro Bonifaz Trujillo**

Sustentante:



---

**José Eduardo Novelo Retana**

# TRABAJO MONOGRÁFICO DE ACTUALIZACIÓN DE CANDIDOSIS VAGINAL

## INDICE

|  |    |
|--|----|
| 1. Introducción .....  | 5  |
| 2. Objetivos .....   | 6  |
| 3. Justificación .....                                       | 7  |
| 4. Anatomía .....  | 8  |
| 5. Establecimiento de la flora endógena .....                | 9  |
| 6. Fisiopatogenia de las infecciones cérvico-vaginales ..... | 10 |
| 7. Definición .....  | 12 |
| 8. Aspectos Epidemiológicos .....                            | 13 |
| 8.1 Edad.  |    |
| 8.2. Distribución Geográfica.                                |    |
| 8.3. Vía de Entrada.   |    |
| 8.4. Características Generales.                              |    |
| 9. Etiopatogenia .....                                       | 18 |
| 9.1. Patogenia.  |    |
| 9.2. Etiología   |    |
| 9.3. Tipos de Vaginitis.                                     |    |
| 9.3.1. <i>Candida sp.</i>                                    |    |
| 9.3.2. <i>Trichomona vaginalis</i>                           |    |
| 9.3.3. Vaginitis bacteriana.                                 |    |
| 9.3.4. Condiloma acuminado (verrugas genitales).             |    |
| 10. Características clínicas .....                           | 21 |
| 10.1. Vaginitis candidósica.                                 |    |

|   |    |
|---|----|
| 10.2. Balanitis o balano-postitis candidósica.      |    |
| 10.3. Diagnósticos diferenciales.                   |    |
| 11. Diagnóstico Micológico .....                    | 22 |
| 11.1. Examen directo y tinciones.                   |    |
| 11.2. Cultivos.                                     |    |
| 11.3. Filamentación en suero.                       |    |
| 11.4. Producción de pseudomicelio y blastoconidias. |    |
| 11.5. Pruebas bioquímicas.                          |    |
| 12. Tratamiento.....                                | 25 |
| 12.1. Tratamiento tópico vaginal.                   |    |
| 12.2. Tratamiento sistémico.                        |    |
| 12.2.1. Imidazoles.                                 |    |
| 12.2.2. Triazoles.                                  |    |
| 12.2.1.1. Mecanismo de acción de los Imidazoles.    |    |
| 12.2.2.1. Mecanismo de acción de los Triazoles.     |    |
| 12.2.1.2. Cambios morfológicos.                     |    |
| 12.2.1.3. Estudios de sensibilidad.                 |    |
| 13. Conclusiones.....                               | 30 |
| 14. Bibliografía.....                               | 31 |

## 1. INTRODUCCION

La vulva es un área anatómica que guarda, por su ubicación una estrecha relación con tres sistemas: la piel, el tracto urinario y el tracto genital (1); es en éstos sitios anatómicos en donde existen distintas especies de microorganismos, los cuales se encuentran colonizándolos de manera permanente; debido a que la vulva es un área húmeda, esto favorece el desarrollo de una gran cantidad de microorganismos, los cuales pueden encontrarse en este sitio, o bien ser diseminados por su cercanía con otras áreas como lo son el ano y periné, algunos de los cuales provocan distintos procesos infecciosos *in situ*, e inclusive también es frecuente que algunas patologías de las áreas involucradas se diseminen hacia la vulva.

Por ser el género *Candida* parte de la flora microbiana habitual del ser humano, la mayoría de los casos de candidosis se presentan de manera endógena, sobre todo en los pacientes inmunosuprimidos; en tanto que los casos exógenos, por lo regular se presentan debido a la entrada de grandes cantidades de levaduras, como puede ser en cateterismo, drogadicción, o bien por transmisión sexual. (2)

## **2. OBJETIVOS**

- 2.1.** Establecer la frecuencia de candidosis vaginal y la importancia que tiene ésta en la actualidad.
- 2.2.** Conocer los principales factores predisponentes que favorecen el desarrollo de la candidosis vaginal.
- 2.3.** Determinar las especies de *Candida* involucradas en las candidosis vaginales así como establecer la importancia clínica y epidemiológica de dichas especies.
- 2.4.** Conocer la eficacia clínica y microbiológica del itraconazol como tratamiento contra la candidosis vaginal.

### 3. JUSTIFICACION

La vulvovaginitis por *Candida sp.* es un problema de salud que afecta a un gran número de pacientes, siendo en algunos grupos (diabéticos, mujeres que utilizan anticonceptivos locales, etc.) una de las principales causas de consulta a los diferentes especialistas involucrados con el área anatómica, las diferentes especies de *Candida* que se conocen como agentes causales de esta patología, no siempre ofrecen una respuesta adecuada frente a los tratamientos tradicionales, por lo cual, es necesario conocer cuáles de éstas especies son la que se encuentran más frecuentemente relacionadas en esta patología; el presente trabajo pretende actualizar estos datos epidemiológicos, permitiendo con ello aceptar el manejo terapéutico tradicional, o bien conocer los principales cambios etiológicos y terapéuticos, frente a los cuales, las especies encontradas muestren una mayor sensibilidad y menor resistencia.



#### **4. ANATOMIA**

La ubicación de la vulva está entre los muslos, limitándose anteriormente por el monte de Venus o pubis, a los lados por los labios mayores y posteriormente por la comisura posterior o "fourchette". Hacia adentro, se encuentra en la parte más profunda, el vestíbulo, en el cual se abre el sistema urinario en el meato urinario y la vagina en la abertura del himen; de manera lateral se continúa hacia el exterior el vestíbulo y emerge de entre las superficies internas de los labios menores, de éstos, cada hoja se abre anteriormente para rodear al clítoris, formando su cubierta y frénulo (1). En el interior del vestíbulo se localizan la vagina, los ductos de las glándulas de Bartholin, las glándulas de Skene (periuretrales) y la uretra (3).

Puede haber presencia de hiperpigmentación de los labios mayores, existen aquí, glándulas sebáceas y sudoríparas, al igual que en los labios menores, solo que éstas últimas en menor cantidad, la composición de los labios mayores está dada predominantemente por grasa y tejido conectivo, mientras que los labios menores se componen de tejido conectivo laxo (3).

La cubierta de la vulva está compuesta de epitelio escamoso estratificado, el cual queratiniza y está cubierto de pelo sobre el monte de Venus y los labios mayores, este epitelio escamoso cambia y es poco queratinizante ni presenta pelo, sobre el clítoris así como en las superficies externas y en los dos tercios laterales de las superficies internas de los labios menores. En el centro de la línea de Hart y extendiéndose desde el himen incluyendo el meato urinario, el epitelio que recubre, es una variante del tipo escamoso estratificado, la cual carece de capa granulosa, y es conocida como membrana mucosa, por otra parte, las capas más superficiales no queratinizan pero permanecen parqueratósicas y húmedas. Esto es similar a las membranas mucosas de orofaringe; esta falta de superficie queratinizada la hace más susceptible a irritantes y posiblemente a ciertas infecciones. La presencia de humedad en éstas áreas cambia la apariencia de lo que podría parecer una dermatosis escamosa, dándole un aspecto blanquecino macerado (3).

La vulva se encuentra localizada cerca del nervio pudendo y su irrigación deriva de las arterias pudendas internas y de los vasos iliacos internos.

## **5. ESTABLECIMIENTO DE LA FLORA ENDOGENA.**

Según estudios reportados por Mardh y Westrom (4) la colonización de la flora endógena depende en gran medida de la capacidad de algunos microorganismos de adherirse o unirse selectivamente a las células epiteliales que forman la mucosa, este fenómeno de adherencia bacteriana se produce entre la superficie y los receptores celulares. La presencia de estructuras denominadas adhesinas, ubicadas en la superficie de la membrana bacteriana, participan en dichos procesos las más importantes son: fimbrias, cápsulas y material extracelular; de éstas, las fimbrias son los organelos adhesivos proteicos más importantes con capacidad antigénica.

Con mucha frecuencia se describen procesos infecciosos de etiología mixta, aún y cuando los microorganismos que forman parte de la flora normal puedan cohabitar en poblaciones mixtas, dentro de los cuales se organizan complejos ecosistemas; esto permite que los microorganismos presentes de manera permanente ejerzan acciones antagonistas en contra de agentes bióticos externos, por medio de tres mecanismos principalmente:

- Inhibición: En la cual la bacteria inhibidora produce un cambio en el medio (pH potencial redox, etc.) que es restrictivo para el crecimiento del microorganismo.
- Producción de sustancias antibióticas.
- Disminución de nutrientes esenciales (vitaminas, sustratos, hierro), las cuales son imprescindibles para la bacteria inhibida.

## **6. FISIOPATOLOGIA DE LAS INFECCIONES CERVICO-VAGINALES.**

### **a) Comportamiento de la flora vaginal en la mujer sexualmente activa**

La flora vaginal normal o habitual es considerada una de las barreras fisiológicas importantes para impedir la colonización por flora patógena exógena o potencialmente patógena; esta última en la mayoría de los casos es consecuencia del desequilibrio de la flora endógena.

Se ha comprobado que, al efectuar una toma de muestra es muy importante establecer el sitio de donde se han efectuado, ya que ha sido posible determinar que tomando muestras de diferentes zonas de la vagina, las especies aisladas no son siempre las mismas, debido a la existencia de nichos ecológicos; por otra parte es importante recalcar que el factor más influyente sería el gradiente de pH, que existe dentro de la cavidad vaginal, variando de mayor a menor desde el introito hasta los fondos del saco (5,6).

### **b) Mecanismos de regulación**

1. Acidogénesis.
2. Producción de  $H_2O_2$ .
3. Interferencia bacteriana.
4. Presencia de inmunoglobulinas (7).

De acuerdo con lo mencionado anteriormente, es posible clasificar la flora vaginal de la siguiente manera:

1. Flora permanente: integrada por aquellos microorganismos endógenos, que se recuperan durante todo el ciclo en más del 90% de las mujeres.
2. Flora esporádica o transitoria: integrada por aquellos microorganismos endógenos que sólo aparecen en un momento del ciclo.
3. Flora intermitente: integrada por aquellos microorganismos endógenos que se recuperan cíclicamente.
4. Flora patógena: integrada por aquellos microorganismos exógenos que producen una patología determinada y que no forman parte de la flora habitual o por aquellos microorganismos endógenos,

que por algún tipo de desequilibrio, pueden desencadenar solos o asociados alguna patología (8,62).

c) Repercusión de las infecciones en la citología cérvico-vaginal.

Es de suma importancia el analizar la relación existente entre las alteraciones inflamatorias producidas por algunas infecciones y la citología cérvico-vaginal, ya que es imprescindible descartar la infección como causa de anomalías citológicas y si de comprobarse realmente, efectuar un tratamiento adecuado antes de atribuir a otra patología las lesiones observadas (9).

## 7. DEFINICION

La candidosis es en la actualidad, la micosis oportunista más frecuente, y la segunda infección vaginal más común; causada por un grupo de levaduras del género *Candida*, con distintas especies, esta enfermedad afecta piel, mucosas y en casos extremos, algunos órganos internos; afecta por igual a individuos de ambos sexos y en cualquier edad, observándose solo cierta prevalencia en la mujer en los casos genitales, debido a las condiciones anatómicas propias de la vagina (2,3,56,57,59,61).

**CANDIDOSIS VAGINAL (DEFINICIÓN):** Es una enfermedad cutáneo-mucosa primaria o secundaria ocasionada por levaduras endógenas oportunistas de género *Candida*, generalmente causada por *C. albicans* la cual afecta el área de la vulva y de la vagina. Es un padecimiento muy frecuente, cuyas manifestaciones clínicas son: prurito, ardor, leucorrea e irritación genital (10, 11).

### VAGINITIS

La vaginitis es la inflamación de la vagina, puede ser debida a problemas ginecológicos comunes que resultan de una diversidad de patógenos, reacciones alérgicas a los antibióticos vaginales u otros productos, o a la fricción del coito. El pH normal de la vagina es de 4.5 o menor y el microorganismo predominante es *Lactobacillus acidophilus*. Existen una serie de flujos o secreciones normales en la mujer, las cuales suelen confundirse con vaginitis, sin embargo, su naturaleza no es infecciosa; al momento del aumento repentino del estrógeno a mitad de ciclo, la secreción mucoide transparente y elástica que sale por el orificio cervical suele ser profusa. En la fase lútea y durante el embarazo, las secreciones suelen adherirse a las paredes vaginales (1-5,58,60).

La vulvitis o inflamación de la vulva suele aparecer junto con otros trastornos locales o generales como un problema ginecológico, desaseo local o enfermedades venéreas o puede ser secundario a una vaginitis específica (1-5).

## 8. ASPECTOS EPIDEMIOLOGICOS.

### 8.1. Edad.

La vulvovaginitis candidósica afecta principalmente a mujeres en edad reproductiva, aunque se ha observado no con mucha frecuencia en niñas y adolescentes, acompañado por supuesto de ciertos factores predisponentes como tratamiento reciente con antibióticos, diabetes mellitus, o el uso de pañal, siendo en este último caso asociado a la dermatitis del área del pañal (12).

### 8.2. Distribución Geográfica

Se trata de un padecimiento cosmopolita y es una de las infecciones vaginales más frecuentes.

### 8.3. Vía de entrada

La mayoría de especies de *Candida* provienen de la mucosa intestinal, sin embargo, la vagina es un reservorio normal y permanente, por lo cual se le considera un padecimiento de tipo endógeno.

### 8.4. Características Generales.

Vaginitis simple y leucorrea. La leucorrea es la secreción vaginal blanquecina que aparece en pequeña cantidad, es considerada normal en el momento de la ovulación, poco antes de la menarca o al comienzo de la menstruación. La vagina se protege de la infección por medio de su secreción ácida, con pH 3.5 a 4.5 y la presencia de bacilos de Döderlein; si disminuye la resistencia de la paciente y la vagina es invadida por microorganismos como *Escherichia coli*, *Staphylococcus sp* y *Streptococcus sp*, se presentará secreción abundante, espesa, amarillenta e inflamación de la mucosa vaginal e inclusive se ha considerado que algunas aminos aromáticas como la putrescina y cadaverina pueden otorgar cierta protección contra el desarrollo de candidosis. (13,62).

A menudo la vaginitis se acompaña de uretritis por la proximidad de la uretra. Cabe mencionar que la secreción causa prurito, enrojecimiento, ardor, edema, que puede ser acentuada por la micción y la defecación.

Cuando una paciente presenta irritación vaginal, dolor o flujo poco común, hay que hacer una historia clínica cuidadosa señalando el inicio del último periodo menstrual, actividad sexual reciente, uso de anticonceptivos, tampones o duchas y la presencia de ardor, dolor, prurito o un flujo extraordinario profuso o de mal olor vaginal. Se deberá examinar una muestra de flujo vaginal bajo el microscopio, en una gota de solución salina al 0.9% para buscar tricomonas y en una gota de KOH al 10% para buscar *Candida*. El pH vaginal, frecuentemente es mayor de 4.5 en las infecciones por tricomonas y en la vaginosis bacteriana (13).

Los principales factores involucrados con el desarrollo de una candidosis son:

➤ Factores fisiológicos: Involucran cambios de pH (sobre todo en la vagina y boca), embarazo, prematurez.

- **Alteraciones hormonales.**

- Embarazo

Durante el embarazo la vagina es más susceptible a infecciones lo que causa una mayor incidencia de colonización y por lo tanto vaginitis sintomática. Esto es debido a los elevados niveles de estrógenos durante este período, lo cual trae como consecuencia niveles altos de glucógeno el cual al ser fermentado por los lactobacilos y microflora habitual provoca un cambio de pH; además a la propia inmunosupresión con que curso el proceso y a los niveles de estrógeno y progesterona, los cuales estimulan el crecimiento de *C. albicans*. La incidencia aumenta al máximo durante el tercer trimestre y las recidivas sintomáticas también son más frecuentes. El aumento de las hormonas reproductivas da un mayor contenido de glucógeno en el ambiente vaginal, lo que constituye una fuente excelente de carbono para que las levaduras de *Candida sp.* crezcan y germinen (14,15,75).

Es posible explicar un mecanismo más complejo, es decir, los estrógenos aumentan la avidez de la célula epitelial vaginal para adherirse y se ha demostrado un receptor o sistema de unión en el citosol de la levadura hacia las hormonas reproductivas humanas, esto repercute en un aumento en la formación de pseudomicelio de *Candida sp.*; lo que explica porque la tasa de curación clínica es mucho menor durante el embarazo (14).

- **Anticonceptivos orales.**

Varios estudios (16,17) han demostrado tasas mayores de colonización vaginal por especies de *Candida*, después del uso de anticonceptivos orales con elevado contenido de estrógenos, se aplica el mismo mecanismo que ocurre durante el embarazo. En trabajos (16) recientes con anticonceptivos orales de baja concentración de estrógenos no se ha demostrado aumento real en la vaginitis candidósica (67).

- Ocupacionales y anatómicos: Afección de pliegues submamarios, uñas y bordes interdigitales y ungueales, así como en personas que mantienen mucho tiempo humedad en estos sitios.

- **Factores diversos.**

Pueden haber contribuido a la mayor incidencia de vaginitis candidósica el uso de ropa interior estrecha, mal ventilada de nylon, así como la obesidad que incrementan la humedad y temperatura perineal local. La ropa interior de algodón bien ventilada, puede ser muy útil para evitar las reinfecciones.

El uso de duchas vaginales comerciales, papel sanitario perfumado, albercas con agua clorada y nebulizadores para higiene femenina contribuyen también a la vaginitis sintomática.

Las reacciones por contacto químico, alergia local o hipersensibilidad pueden alterar el medio vaginal y permitir la transformación de colonización asintomática a vaginitis sintomática.

Artículos de higiene contaminados, por ejemplo: jabones, bolsas para ducha vaginal, etc; mala higiene y actividad sexual frecuente con portadores (68).

➤ Enfermedades metabólicas: Diabetes, obesidad, etc. (5,4).

- **Diabetes**

La colonización vaginal por especies de *Candida* es más frecuente en pacientes diabéticas; aunque la diabetes descompensada predispone a las mujeres a una vaginitis sintomática, casi todas las pacientes compensadas no presentan infecciones recidivantes (11,14,63).

➤ Inmunodeficiencias primarias o adquiridas: Leucemias, linfomas, SIDA, síndrome de Di George, etc. (18, 19,64,65,66)

Enfermedades o procesos debilitantes: Tuberculosis, desnutrición, trasplantes, quimioterapias, etc.

➤ Iatrogenias: Citotóxicos, antibioticoterapia prolongada, uso prolongado de esteroides, prótesis mal adaptadas, etc. (2).

- **Antibióticos**

Durante o después del uso de antibióticos sistémicos se observa con frecuencia, una candidosis vulvovaginal (VVC) sintomática. Aunque todos los antimicrobianos se vinculan con esta complicación, los de amplio espectro como tetraciclina, ampicilina y las cefalosporinas son los principales causantes de la exacerbación sintomática. No sólo se precipita con frecuencia una vaginitis sintomática, sino que las tasas de colonización vaginal aumentan de 10 a 30 %. Los antibióticos tanto sistémicos como locales actúan eliminando la flora microbiana vaginal protectora normal, y dicha flora brinda un mecanismo de resistencia a la colonización, evitando la germinación de *Candida* y consecuentemente la invasión superficial de la mucosa. En particular se ha citado a las especies de *Lactobacillus* aerobias o anaerobias como las encargadas de esta función protectora, por ello, es interesante que se encuentren cifras reducidas de lactobacilos en cultivos vaginales de mujeres con vaginitis sintomática. Los conceptos actuales de la interacción *Lactobacillus-Candida* incluyen competencia por nutrientes e



impedimento estérico de la adherencia de *Candida* a las células epiteliales vaginales por los lactobacilos. Otros mecanismos involucran la elaboración de una bacteriosina por los lactobacilos, que inhibe la proliferación de levaduras y evita su germinación (20,58).

El niño al nacer puede ser colonizado por levaduras de éste género durante su trayecto por el canal de parto, situación que bajo condiciones de inmunocompromiso del recién nacido, en algunas ocasiones puede llegar incluso a poner en peligro su vida (69), esta comensalización normal también puede darse debido al contacto continuo con la madre, lo cual convierte a *Candida* en parte de la flora microbiana habitual del ser humano, la mayoría de los casos de candidosis se presentan de manera endógena, en tanto que los casos exógenos, por lo regular se presentan debido a la entrada de grandes cantidades de levaduras, como puede ser en cateterismo, drogadicción, o bien por transmisión sexual (2,68).

Los diferentes tipos clínicos de candidosis, se clasifican en:

- Mucocutánea:
  - Oral
  - Genital
  - Gastrointestinal
  - Broncopulmonar
  - Mucocutánea crónica
  
- Cutánea:
  - Intertriginosa
  - Onicomicosis
  - Del área del pañal
  - Pustulosis
  - Granuloma
  
- Sistémica:
  - Septicemia
  - Tracto urinario
  - Meningitis
  - Endocarditis
  - Otras
  
- Alérgica:
  - Rinitis
  - Asma

Debido a que la vulva es un área húmeda, esto crea una condición favorable para el desarrollo de ciertos microorganismos como las levaduras y los difteroides. Su cercanía con el ano y el perineo la hacen fácilmente vulnerable a infecciones por múltiples agentes presentes en estos sitios, o bien la diseminación hacia la vulva de patologías de las áreas anatómicas cercanas, como lo podrían ser las infecciones de cérvix, vagina, uretra, perineo y área perianal.

## 9. ETIOPATOGENIA:

### 9.1. Patogenia

Los microorganismos del género *Candida* llegan a la luz y secreciones vaginales a partir de la zona perineal adyacente. En un estudio de Hurley (21), se concluyó que *C. albicans* no era un comensal de la vagina y sí un patógeno y los clínicos suelen detectar datos patológicos vaginales, incluso en pacientes asintomáticas de quienes se aíslan especies de *Candida*; sin embargo, la mayoría de investigadores (22) no concuerdan con este punto de vista, lo que demuestra que muchas mujeres portan *C. albicans* en cifras bajas, pero son asintomáticas. Estas observaciones son compatibles con el punto de vista de *C. albicans* como comensal y patógeno vaginal, lo que indica que los cambios en el ambiente vaginal o la respuesta del hospedero suelen ser necesarios antes que *Candida* induzca sus efectos patológicos, o se vincule con síntomas.

Por otra parte se han efectuado estudios en los cuales se describe la deficiencia de un acarreador de biotinidasa como un factor frecuentemente relacionado con candidosis vaginal crónica, en la cual 1 de cada 123 pueden presentar dicha deficiencia y en ellas la respuesta terapéutica se ve favorecida al administrar biotina (70).

Algunos aspectos inmunológicos indican que existe una irregularidad en los linfocitos T, asociada con la fase folicular en mujeres que presentan candidosis vaginal recurrente, debido a un decremento en la producción de interferón gamma, el cual normalmente se incrementa junto con otras citocinas como interleucinas 2 y 12 (citocinas tipo Th1); otros factores relacionados con la predisposición a la vulvovaginitis candidósica esta dado en pacientes con deficiencia de factor secretor Lewis en grupos sanguíneos ABO, e inclusive se reporta una asociación entre pacientes con rinitis alérgica perenne y otras enfermedades atópicas y vulvovaginitis candidósica recurrente. (71,72,73,74)

La vaginitis asociada con *Candida* ocurre predominantemente en mujeres de edad reproductiva; sólo en una minoría de casos puede identificarse un factor precipitante para explicar la transformación de portador asintomático a vaginitis sintomática.

La transmisión de *Candida* a la vagina por la pareja masculina ha sido estudiada por muchos autores (23,24), se ha observado que en las parejas masculinas de mujeres con vulvovaginitis por *Candida* demostrada por cultivo, 33% tuvieron el microorganismo en cavidad oral, 36% en cavidad rectal, y 15% en líquido seminal. Los resultados del cultivo de líquido prostático son negativos, sin embargo los resultados del cultivo del líquido seminal fueron positivos, lo que sugiere que la levadura puede residir en las vesículas seminales donde la fructosa es abundante. En contraste, las parejas de mujeres sin síntomas tuvieron resultados negativos al cultivo de *Candida* oral y del líquido seminal (23).

## 9.2. Etiología

La vulvovaginitis candidósica representa de 20 a 30% de las enfermedades ginecológicas; 50% de los casos se observa entre los 20 y 30 años de edad; afecta de 13 a 21% de quienes usan anticonceptivos hormonales y de 15 a 47% de las embarazadas (25) con predominio durante el tercer trimestre. Autores como Sobel (15) mencionan un 30 a 40% de vulvovaginitis por *Candida* en mujeres embarazadas; además se calcula que 75% de las mujeres puede tener un episodio de candidosis vulvovaginal durante sus años reproductivos y 40 a 50% presentará un segundo ataque (14,25).

De 85 a 90% de las levaduras aisladas de la vagina están constituidas por cepas de *C. albicans*, el resto son de otras especies (14). Autores como Horowitz (26) mencionan de acuerdo a estudios realizados de 1963 a 1987 cifras más específicas y reportan un aislamiento de *C. albicans* en un 84.2%, *C. glabrata* en un 5.5% y *C. tropicalis* en un 5.3% de los casos.

## 9.3. Tipos de Vaginitis

Existen diferentes tipos de vaginitis, de los cuales los agentes etiológicos más comunes son los siguientes:

### 9.3.1. *Candida* sp.

El embarazo, la diabetes y el uso de antibióticos de amplio espectro o de corticosteroides predisponen a infecciones por *Candida*. Es posible que las mujeres que son VIH positivas tengan recidivas o infecciones resistentes frecuentes. Asimismo, la humedad, el calor y la oclusión por la ropa, especialmente si ésta es de tipo sintético, aumentan el riesgo. Se presenta prurito, eritema vulvovaginal y un flujo blanco tipo cuajo sin mal olor (10, 11,27).

### 9.3.2. Tricomonas

*Trichomona vaginalis* es un protozoario flagelado infecta la vagina, los conductos de Skene y las vías urinarias inferiores en las mujeres y las vías genitourinarias inferiores en el varón. Se transmite por el coito. Hay flujo de color amarillo verdoso de mal olor y prurito, acompañados de enrojecimiento vaginal difuso y lesiones maculares rojas en cuello en casos graves (vaginitis en fresa). Se observan en el examen en fresco con solución salina microorganismos móviles con flagelos microscópicos (10, 28).

### 9.3.3. Vaginosi bacteriana

En la actualidad se piensa que esta enfermedad es polimicrobiana, y no se transmite por vía sexual. Frecuentemente un crecimiento excesivo de *Gardnerella* y otros anaerobios se acompaña con aumento en las secreciones fétidas sin vulvitis o vaginitis obvia. El flujo es de color grisáceo y en ocasiones espumoso, con pH de 5.0 a 5.5. Si se alcaliniza una gota de exudado con KOH al 10% hay olor tipo amina "a pescado". En la observación en fresco con solución salina, las células epiteliales se

cubren a tal grado con bacterias que oscurecen los bordes celulares (células engomadas). Los cultivos vaginales no suelen ser útiles en el diagnóstico (10,29).

#### 9.3.4. Condiloma acuminado (verrugas genitales).

Los crecimientos verrugosos en vulva, área perianal, paredes vaginales o cuello son por varios tipos de virus del papiloma humano. Se transmiten por contacto sexual. El embarazo y la inmunosupresión favorecen su crecimiento. Las lesiones vulvares pueden ser obviamente verrugosas o diagnosticarse sólo después de aplicar ácido acético al 4% y colposcopia en donde se ven lesiones blanquecinas con papilas prominentes. Puede haber fisuras en la horquilla. Es posible que las lesiones vaginales muestren hipertrofia difusa y que las cervicales sólo sean visibles por colposcopia después de tratamiento previo con ácido acético al 4%. Se piensa que éstas lesiones se relacionan con displasias y cáncer cervical. Hoy día también se considera que el cáncer vulvar se relaciona con el virus del papiloma humano (10,30).

Clasificación (8).

Las infecciones cervico-vaginales se pueden agrupar en:

- ♦ Por secreciones
  - Neisseria gonorrhoeae.*
  - Candida spp.*
  - Trichomonas vaginalis.*
  - Complejo GAMM.
  - Mycoplasma spp.*
  - Chlamydia trachomatis.*
  
- ♦ Por granulomas, pápulas y lesiones proliferativas
  - Chlamydia trachomatis.*
  - Calymmatobacterium granulomatis.*
  - HVP Grupo papova-virus o papiloma virus humano.
  - Molusco contagioso.
  
- ♦ Por úlceras
  - Treponema pallidum*
  - Haemophilus ducrei*
  
- ♦ Por vesículas
  - Herpes virus hominis (HVH).

## 10. CARACTERISTICAS CLINICAS

### Candidosis Genital

Es un padecimiento crónico y recidivante, se relaciona particularmente con diabetes, embarazo y antibioterapia; en la actualidad, un alto porcentaje puede corresponder a transmisión sexual (26).

#### 10.1. Vaginitis candidósica.

La candidosis vaginal se presenta con abundante exudado blanquecino (leucorrea), espeso, grumoso, no fétido. La mucosa generalmente se encuentra eritematosa, inflamada y las pacientes refieren intenso prurito y ardor vulvar. A nivel de la vagina existen leucoplasmas de bordes bien definidos, con fondo eritematoso; cuando se hace crónico la leucorrea tiende a desaparecer, para quedar con ardor. Es posible que el cuadro se extienda a grandes y pequeños labios, o bien a región ínguino-crural. Pocos son los casos que se diseminan hacia tracto urinario (15,31,79,80).

#### 10.2. Balanitis o balano-postitis candidósica.

El cuadro clínico característico es el de una balanitis superficial, constituida por eritema, micropústulas, erosiones y fisuras; pueden presentarse leucoplasmas a través de todo el glande y surco balano-prepucial. En raros casos puede afectar el epitelio uretral, o bien extenderse a escroto y región ínguino-crural, sobre todo cuando se emplea corticoterapia. La sintomatología en un inicio es de prurito moderado, que posteriormente se transforma en ardor intenso.

Es importante citar que la falta de aseo, como lo exagerado del mismo, favorece a esta entidad; se ha reportado que en pacientes circuncidados la frecuencia de balanitis por *Candida* es mucho menor (31, 32).

#### 10.3. Diagnóstico Diferencial

- Vulvovaginitis: Infecciones por *Trichomonas vaginalis*, *Gardnerella vaginalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, vaginosis inespecífica (32).
- Balanitis: Balanitis inespecíficas, herpéticas, luéticas, por *Trichomonas*, por *Neisseria gonorrhoeae* y dermatitis por contacto (32).

## 11. DIAGNOSTICO MICOLOGICO.

Es muy importante el considerar que las pruebas diagnósticas para candidosis vaginal deben de llevarse a cabo antes de que cualquier opción terapéutica sea indicada, es conveniente interrogar a la paciente por si existiesen datos de automedicación, lo cual podría conllevar a reportar falsos negativos. (25, 32-37,81) La toma de muestra se puede realizar de distintas maneras:

- i. Con hisopo estéril.
- ii. Con cucharilla.
- iii. Con asa micológica.

### 11.1. Examen directo y tinciones.

Una vez obtenido el material del área de eritema o de la secreción presente, se coloca entre porta y cubreobjetos, adicionándole hidróxido de potasio al 10% ó dimetil sulfóxido (DMS) al 40% para aclarar la muestra, también se puede utilizar una solución de lugol o solución salina fisiológica; también es posible utilizar tinciones como: Gram, Wright, Giemsa, PAS y Papanicolaou. La observación al microscopio se realiza con los exámenes directos y/o tinciones en donde se observan claramente cúmulos de levaduras redondas o alargadas, en ocasiones mezcladas con pseudohifas cortas o largas, éstas determinan el estado patógeno y virulento de la levadura confirmando con su presencia el diagnóstico de candidosis. Es muy importante diferenciar la presencia de las levaduras sin pseudohifas como flora habitual (más de tres levaduras por campo con el objetivo de 40X) (34), ante la posibilidad de indagar un diagnóstico diferencial de Candidosis. (60,76,77)

### 11.2. Cultivos.

Los cultivos se realizan de las secreciones vaginales, raspados de lesiones vaginales e inclusive muestras de orina (77,78), las diversas especies de *Candida* crecen en la mayor parte de cultivos habituales como son: Sabouraud agar, gelosa sangre, infusión de cerebro-corazón y extracto de levadura. Se sabe que *C. albicans* desarrolla en los medios de micosel, sin embargo algunas especies son inhibidas por la cicloheximida (*C. tropicalis*, *C. parasilopsis*, *C. krusei* y *C. zeylanoides*), por lo que se recomienda sembrar siempre al par de medio Sabouraud. Se deben incubar a una temperatura de 25 a 37° C; después de 5 días se desarrollan colonias blanquecinas, húmedas, de bordes bien definidos, limitadas, opacas y en ocasiones se observa dentro del agar pseudomicelio. Hay medios selectivos para este género como el medio de agar Biggy-Nickerson que contiene citrato de bismuto el cual actúa como inhibidor de la flora bacteriana, y sulfito de sodio que especies de *Candida* reducen a sulfuros, de manera que las colonias se ven de diferentes tonos de color café, lo que las distingue de otros hongos levaduriformes. Actualmente se están utilizando medios selectivos y diferenciales para el género *Candida* como son el Candiselect (41) y más recientemente el CHROMagar (38-40), éstos

actúan mediante la reducción de sales inorgánicas, obteniendo el desarrollo de colonias con diferentes coloraciones, lo cual permite diferenciar las especies de primoaislamiento.

Para distinguir *C. albicans* de otras especies, se practican las siguientes pruebas:

### 11.3. Filamentación en suero

Algunas especies de *Candida*, como *C. albicans* y *C. stellatoidea*, producen pseudomicelio en suero humano, sin embargo, solamente *C. albicans* produce abundantes tubos germinativos (más del 50%) cuando se siembra una asada del cultivo en estudio en 0.5 ml. de suero fresco humano o de conejo contenido en un tubo pequeño (34) se incubaba a 37°C durante 3 a 3 y media horas, posteriormente se realiza un examen en fresco con algún colorante o tinción (Gram). Es importante remarcar que después del período indicado de incubación todas las especies de *Candida* pueden formar tubos germinativos.

### 11.4. Producción de pseudomicelio y clamidoconidias.

Se realiza en medios pobres y tensos, como harina de maíz agar (Corn-meal) o papa zanahoria agar, a los que se les agrega 1% de algún tensoactivo como el tween 80. Los medios seleccionados para esta prueba se siembran en cajas Petri por estría con un período de incubación de 72 horas a 25°C. Otros autores como Arenas describen esta técnica utilizando el medio en tubos realizando estrías en el fondo de este y luego una estría longitudinal profunda; de 24 a 48 horas se toma un fragmento del medio donde se aprecie el desarrollo de filamentos en profundidad.

La observación se realiza poniendo la caja Petri o el fragmento del medio (colocado en un portaobjetos) en la platina del microscopio, se puede o no agregar una gota de colorante (azul de algodón por ejemplo) y colocar un cubreobjetos para su observación microscópica con un aumento de 10X y posteriormente a 40X. *C. albicans* desarrolla pseudomicelio con blastoconidias y clamidoconidias con distribución terminal o intercalar que miden entre 10 y 12  $\mu\text{m}$  de diámetro con una pared gruesa; el resto de las especies sólo desarrollan pseudomicelio y blastoconidias, exceptuando *C. glabrata* la cual solo desarrolla blastoconidias.

### 11.5. Pruebas Bioquímicas (32, 33, 34, 36).

Se basan en la fermentación (zimograma) y utilización (auxograma) de distintos carbohidratos u otros nutrientes. Existe un perfil bioquímico que identifica a cada una de las especies de *Candida*.

Zimograma: Las propiedades fermentativas de cada especie de *Candida* son características y se demuestran por la producción de ácido y de gas. La acidez se puede demostrar con el cambio de color del indicador de pH, cuando hay producción de gas éste se acumula en la campana invertida de Durham los sistemas de zimograma se incuban a 37 grados centígrados por 7 días.



**Auxonograma:** Se puede emplear el auxonograma de nitrógeno o de carbono. Este último es el más utilizado a través del patrón de asimilación de azúcares se identifican las diferentes especies de *Candida*. Se pueden usar 2 métodos: El auxonograma en placa, en el que se utilizan discos de papel filtro impregnados con los diferentes azúcares y el auxonograma en tubos, en el que se emplean soluciones de azúcares. El primer método se vierte el medio base a 50° C en una caja Petri; a continuación se prepara una suspensión de levaduras proveniente de un cultivo puro de 3 días de crecimiento a una concentración igual a  $10^{-1}$ , se agrega un ml. de la suspensión a la caja y ésta se gira para distribuir homogéneamente el inóculo y al solidificar el agar se depositan los discos impregnados con azúcares preparadas a una concentración de 1 al 5%. Se incuba a 37 grados centígrados por 3 días y se hace la lectura. Los halos de crecimiento alrededor de los discos indican la asimilación del azúcar.

En el método de auxonograma en tubo se agregan 2 gotas de suspensión de levaduras a cada uno de los tubos que contienen los azúcares, se incuban a 37 grados centígrados por 3 días y se hace la lectura. La turbidez de la fase líquida indica el crecimiento de la levadura.

Actualmente se están utilizando sistemas automatizados que realizan en base de auxonograma reduciendo la cantidades de medio, inóculo y azúcares. Las principales ventajas de éstos sistemas son: La efectividad de identificación, rapidez con que se obtienen los resultados y, por la gran cantidad de carbohidratos que se utilizan, la posibilidad de precisar mejor la especie de *Candida* en estudio. Además de las pruebas indicadas se pueden utilizar "kits" comerciales, como son APY 20 y APY 32.

#### **Reducción de cloruro de trifeníl-tetrazolio.**

Esta se lleva a cabo en el medio de Pagano-Levine (36) vaciado en placa se siembra por estría y en secciones las diferentes cepas de *Candida* para su estudio, cada especie desarrollará la colonia con un pigmento característico que varía del blanco al violeta. Esta prueba no es de todo precisa para la identificación de las especies, ya que un tono de color puede corresponder a varias especies, es por eso que se sugiere el uso del medio CHROMagar mencionado anteriormente cuya composición contiene sales de cloruro de trifeníl-tetrazolio en combinación con otras sales.

## 12. TRATAMIENTO

Antes de implementar un tratamiento para el caso especial de la candidosis vaginal, es necesario evaluar la extensión, cronicidad y factor predisponente relacionado con ésta, de esta forma es posible elegir el más adecuado, ya que en muchas ocasiones un tratamiento local suele ser efectivo, pero en casos muy específicos (inmunocompromiso, cronicidad, recidivas frecuentes, etc), es necesario implementar un tratamiento por vía sistémica.(82,83,84,85,86)

### 12.1. Tratamiento tópico vaginal.

El objetivo de la mayoría de este tipo de tratamientos es el de corregir el pH, concomitante a ello, es importante reforzar la flora natural de la vagina, lo que puede hacerse mediante aplicación de una ducha de ácido débil, de 15ml elaborada con un cucharada de vinagre blanco en un litro de agua moderadamente caliente; además, puede aplicarse en forma de supositorio vaginal el carbohidrato beta-lactosa; después de introducirlo en la vagina, éste se disuelve con el calor corporal; el carbohidrato estimula el crecimiento del bacilo de Döderlein.

Por otra parte, se dispone también de antimicóticos de aplicación intravaginal, las formas farmacéuticas de éstos incluyen: cremas, lociones, tabletas vaginales, óvulos; sin que hasta el momento se hayan establecido reportes que indiquen variación de la efectividad terapéutica relacionados con las distintas presentaciones.

Los más comunes son:

| FARMACO           | PRESENTACION                       | DOSIS                  |
|-------------------|------------------------------------|------------------------|
| Clotrimazol       | Crema al 1%                        | 5g. x 7 a 14 días      |
|                   | Supositorio vaginal de 100mg.      | 100mg. x 7 días        |
|                   | Supositorio vaginal de 100mg.      | 200mg. x 3 días        |
|                   | Supositorio vaginal de 500mg.      | 500 mg. 1 dosis        |
| Miconazol         | Crema al 2%                        | 5 g. x 7 días          |
|                   | Supositorio vaginal de 100mg.      | 100mg. x 7 días        |
|                   | Supositorio vaginal de 200 mg.     | 200 mg. X 3 días       |
|                   | Supositorio vaginal de 1200 mg.    | 1200 mg. una sola vez  |
| Econazol          | Supositorio vaginal de 150mg.      | 150 mg. X 3 días       |
| Oxiconazol        | Comprimidos vaginales de 600mg.    | 600 mg una dosis       |
| Nistatina         | Supositorio vaginal de 100, 000 U. | 100,000 U x 14 días    |
|                   | Crema vaginal de 100,000 U         | 100,000 U x 14 días    |
| Ciclopiroxolamina | Crema vaginal al 1%                | 1 aplicación x 15 días |

## 12.2. Tratamiento sistémico.

Imidazoles y triazoles: Son productos de gran eficacia, presentan un amplio espectro de acción.

Los tres más empleados son los siguientes:

### Tratamiento sistémico

| FARMACO     | PRESENTACION        | DOSIS                   |
|-------------|---------------------|-------------------------|
| Ketoconazol | Tabletas de 200 mg. | 200-400 mg. x 5-10 días |
| Itraconazol | Cápsulas de 100 mg. | 200-400 mg. x 3-10 días |
| Fluconazol  | Cápsulas de 150 mg. | 150 mg x 1-2 dosis      |

Los tres azólicos son efectivos para candidosis vaginal, sin embargo, las tasas más altas de curación se obtienen con fluconazol e itraconazol.

Es importante mencionar que para que cualquier terapia tenga éxito es necesario que se corrijan o controlen los factores predisponentes ya sea intrínsecos como extrínsecos, así como llevar a cabo medidas profilácticas dependiendo del tipo de candidosis-

### 12.2.1. Imidazoles

Introducidos desde hace más de una década, son agentes altamente efectivos para el tratamiento de las micosis, por su amplio espectro de actividad que cubre la mayoría de hongos patógenos, teniendo incluso actividad contra bacterias Gram ( + ). De este grupo los más representativos son: miconazol, clotrimazol, econazol e isoconazol. Otros imidazoles son: parconazol, tioconazol, sulconazol, butaconazol, fluconazol y ketoconazol, este último constituyó un gran avance en la terapéutica antifúngica, ya que era el único imidazol altamente efectivo por vía oral. (42, 43)

### 12.2.2. Triazoles

Actúan primeramente inhibiendo la síntesis de ergosterol resultando un defecto en la membrana celular del hongo con alteraciones en la permeabilidad y función. Este es efectivo para una amplia variedad de infecciones micóticas y algunas infecciones causadas por hongos en meningitis. La mayoría de los efectos adversos pueden ser relativamente menores y la ventaja es que no se interrumpe el tratamiento. (45)

En candidosis vaginal, Sobel , reporta que el Itraconazol es 3 a 5 veces más potente que el ketoconazol. (51)

### 12.2.1.1. Mecanismo de Acción de los Imidazoles

Los estudios revelan que el miconazol y clotrimazol afectan la permeabilidad de la membrana en células sensibles, lo cual se hace evidente por la liberación de iones de potasio y compuestos fosforilados. A concentraciones bajas de miconazol, inhibe la captación de purinas y glutaminas por *C. albicans*. Los hallazgos más recientes con miconazol y ketoconazol sugieren que dichos cambios en las membranas, son consecuencia de una interferencia con la biosíntesis de lípidos en las células fúngicas, especialmente de los esteroides, componentes de muchas membranas biológicas. El ergosterol, esteroide primario de las células fúngicas y levaduras interviene en la estructura y función celular. Bajas concentraciones de miconazol y ketoconazol inhibe la incorporación de acetato al ergosterol en *C. albicans*, ( 44 ) lo cual coincide con una acumulación de lanosterol, que es un precursor del ergosterol, así la acumulación de C-14 metil esteroides origina cambios en la permeabilidad de las membranas e inhibe el crecimiento de las células fúngicas. ( 45 ) Estos fármacos además influyen la síntesis de triglicéridos y fosfolípidos por los hongos. La fluidez de la membrana está determinada por los esteroides, así como por el grado de saturación y longitud de la cadena de ácidos grasos, de la bicapa lipídica. Mientras menos saturada de estos ácidos grasos, mayor permeabilidad. La fluidez de una membrana no solo determina la permeabilidad, sino también la actividad de enzimas unidas a la membrana. Las membranas tratadas con miconazol son más rígidas que los controles y su multiplicación es más lenta.

Se han comparado estos efectos en bacterias y flagelados y en algunos se observó su sensibilidad al miconazol y ketoconazol, a pesar de carecer de esteroides en sus membranas, probablemente dependen de esteroides en su medio ambiente. ( 46, 47 )

Se menciona que puede haber relación entre estos sucesos y la acumulación de peróxido de hidrógeno intracelular lo que contribuye a la necrosis celular.

### 12.2.2.1. Mecanismos de Acción de los triazoles.

La actividad antimicótica se debe a un acúmulo de C-14 esteroides metilados los cuales trastornan las propiedades de la membrana y el crecimiento celular. La presencia de estos esteroides en *C. albicans* tratada con Itraconazol indica que la dimetilación es insensible al cianuro y CO-sensible . Esta propiedad indica que la citocromo P-450 es un componente del sistema enzimático requerido para iniciar la oxidación del grupo 14-alfa -metil del lanosterol en los microsomas de levaduras . El Itraconazol resulta ser un potente inhibidor de la citocromo P-450 microsomal de levaduras. (45, 52, 53)

### 12.2.1.2. Cambios morfológicos

La mayoría de los trabajos publicados con relación a los mecanismos de acción reportan cambios estructurales provocados por el imidazol en las células de la fase levaduriforme de *C. albicans*. Los

efectos del miconazol y clotrimazol sobre la morfología, involucran alteraciones de la membrana celular, cambios en el volumen celular y división celular defectuosa. La involución de organelos internos de células fúngicas ocurre con concentraciones más altas de imidazoles, la vacuola central se alarga al ser llenada con material citoplásmico degradado y glóbulos lipídicos. Las células se tornan angulares debido a la pérdida de resistencia osmótica. Los cambios necróticos se observan con concentraciones fungicidas de miconazol ( 5-50  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ).

Los experimentos *in vitro* sobre *C. albicans* con econazol revelan cambios primarios en las membranas celulares y en las mitocondriales, con aparición de cuerpos de inclusión de contenido lipídico. Este imidazol ocasiona aumento en la permeabilidad de la membrana celular, lo que permite la penetración del fármaco, el cual interfiere en la síntesis de proteínas y RNA, así como en el de lípidos, provocando finalmente la necrosis celular. Las concentraciones equivalentes de clotrimazol fallan en la inducción de la necrosis celular. En base al criterio morfológico se hace una distinción entre los imidazoles con acción fungistática o fungicida.(46, 48 )

Otro mecanismo de acción de los imidazoles es el estudio de cambios enzimáticos realizados en *C. albicans*. El miconazol tiene efectos en la conducta de las enzimas oxidativas y peroxidativas, esenciales para la función celular. Esto incluye enzimas ( oxidasas ) sensibles al cianuro (citocromo c oxidasa) y aquellas que son insensibles al cianuro (oxidasa NADH dependiente) Las vías oxidativas llevan a la producción de peróxido de hidrógeno, que de no ser degradado, resulta tóxico para la célula ( 46, 47 ). El tratamiento con bajas dosis de miconazol ( fungistático ) ocasiona un aumento de peróxido de hidrógeno, por un aumento de la oxidasa NADH dependiente en las mitocondrias y vacuolas centrales. Simultáneamente, se aumenta la actividad de las catalasas, como reacción de defensa celular que trata de mantener bajos niveles de peróxido intracelular. Con dosis más altas de miconazol ( fungicida ) > 5  $\mu\text{g}/\text{ml}$  la producción de peróxido de NADH dependiente continúa, mientras que la actividad de las peroxidasas y catalasas esta inhibida. Resultados citoquímicos similares se han obtenido en cepas de *C. albicans* tratadas con ketoconazol.(46)

La inoculación de *C. albicans* en fase levaduriforme, en medio EMEM ( medio esencial mínimo de Eagle ), induce la formación de tubos germinales que son morfológicamente idénticos al verdadero micelio. El Itraconazol inhibe esta transformación a una dosis desde 7  $\text{ng}/\text{ml}$ , entonces las células proliferan como levaduras y se observan edematizadas y agrupadas .

### 12.2.1.3. Estudios de sensibilidad

Los resultados de una evaluación comparativa *in vitro* de la eficacia de los derivados del imidazol contra los hongos y su mecanismo de acción son influenciados por condiciones de cultivo. El valor del ketoconazol no puede ser predecido por pruebas de sensibilidad con *C. albicans* cultivadas en medios

habituales. Al comparar la inhibición de *C. albicans* por ketoconazol en medio de Sabouraud y en medio EMEM ( medio esencial mínimo de Eagle ) + 10 % de suero de ternera, se observa que para el primer medio es necesaria una dosis de 10 µgr/ml de ketoconazol contra 0.01 µgr/ml, por lo tanto existe una diferencia de 1000 veces para lograr el mismo grado de inhibición. Las mismas observaciones se hacen para la inhibición en la síntesis de esteroides.

Con una dosis de imidazol baja, se inhibe la transformación de *C. albicans* de fase levaduriforme a la micelial, permitiendo un limitado crecimiento de las formas levaduriformes. A dosis mayores se produce la necrosis masiva ( 50 µg/ml ) ( 47, 49 )

Las cepas de *C. albicans* cultivadas en EMEM + 10 % de suero fetal de carnero son de 10 a 100 veces más susceptibles al ketoconazol que al miconazol, econazol y clotrimazol.( 50 )

Los experimentos con cultivos mixtos de *C. albicans* y leucocitos revelan una acción sinérgica entre las defensas celulares y los imidazoles ( 47 )

El tratamiento antifúngico altera el crecimiento micelial (forma invasiva y patógena). La meta de los leucocitos del huésped se ve entonces facilitada, ya que puede englobar y destruir células de la fase levaduriforme, pero no de la micelial.(46 ).

En medio EMEM ( medio esencial mínimo de Eagle ) + 10 % de suero con aminoácidos no esenciales, el Itraconazol bloquea la transformación de levaduras a pseudomicelio, a concentraciones tan bajas como 0.01 mg/ml. La mayoría de hongos patógenos son sensibles a concentraciones de 1 mg/ml.

El espectro de actividad *in vitro* del Itraconazol es similar al de otros imidazoles, una excepción es *Aspergillus sp.* ya que el Itraconazol tiene gran actividad contra él. En general, las concentraciones necesarias para inhibir el crecimiento fúngico son más bajas que las del ketoconazol. ( 52, 53 )

ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA

### 13. CONCLUSIONES

La candidosis vaginal resulta ser una patología bastante común en la mujer, ya que aproximadamente el 75% de las mujeres pasarán por un episodio de esta enfermedad en alguna etapa de su vida.

La terapéutica con Itraconazol ofrece un amplio margen de curación clínica y micológica (80 a 82%) en manejo de 200 mg. dos veces al día, con menores recaídas que los tratamientos tópicos.

En cuadros recurrentes (mas de 4 episodios en doce meses) de vulvovaginitis por *Candida* se recomienda una posología de 400 mg. en un día por mes durante 6 meses, y manenimiento de medidas profilácticas con medicamentos tópicos o bien azoles o triazoles sistémicos, ya que con frecuencia estos cuadros de recidivas se asocian a pacientes inmunosuprimidas.

El Itraconazol ofrece menor formación de cepas resistentes que otros tratamientos sistémicos.

Durante el manejo con Itraconazol en pacientes inmunosuprimidas, es necesario efectuar un análisis de los tratamientos concomitantes al padecimiento de fondo para evitar interacciones medicamentosas, sobre todo con algunos hipoglucemiantes, anticoagulantes, antiácidos, etc. pero aún en estos casos, el Itraconazol resulta ser una buena opción en el manejo de la Candidosis Vaginal en comparación con otros tratamientos sistémicos al evaluar respuesta terapéutica e interacciones medicamentosas.

## 14. BIBLIOGRAFIA

1. Friedrich EG: Vulvar diseases, ed. 2. Philadelphia, WB Saunders, 1983.
2. Bonifaz A. *Micología Médica Básica*. Mendez Cervantes Edits. México, 2000.
3. Wilson JD et al: The androgen resistance syndromes. 5th reductase deficiency, testicular feminization and related disorders. The metabolic basis of inherited disease, JB Standbury et al. Mc Graw Hill, 1982, p 1001.
4. Saúl A. *Micosis superficiales*, cap. 6 *Lecciones de Dermatología*, 10ª. Ed. Francisco Méndez Cervantes, Edit. México 19983.
5. Basttett JG, Polk BF. Bacterial flora of the vagina: quantitative study. *Rev Infect Dis*. 1984, 6(1):567-572.
6. Farinati A. Infecciones del tracto genital inferior femenino. *Monografías de Dermatología*. 1993, 6(1):7-24.
7. Watt B, Goldacre MJ, London N. et al. Prevalence of bacterial in the vagina of normal young women. *Br J Obstet Gynecol*. 1981, 88:588-595.
8. Mardh PA, Westrom L. Adherence of bacteria to vaginal epithelial cells. *Infect Immun*. 1976, 13:661-666.
9. Levison ME. Trastman I, Quartch R, Saladowski C, Floro CN. Quantitative bacteriology of the vaginal flora in vaginitis. *Am J Obstet Gynecol*. 1979, 133:139-44.
10. Amsel R, Tottem PA, Spiegel CA, Chen KC, Eschenbach D, Holmes KK. Nospecific vaginitis. Deagnostic criteria and microbial and epidemiologic asociations. *Am J Med*. 1983, 74:14-22.
11. Lawrence M, Tierney S. et al. *Diagnóstico Clínico y tratamiento*. 1ª. ed. Ed. El manual moderno. México, 1997.
12. Bruestein D, Rutledge C, Lumsden L. Predicting the occurrence of antibiotic- induced Candida Vaginitis. *Farm Prac Res J*. 1991 11:319-325.
13. Bruner S.L., Suddath. *Médico-Quirúrgica*, 4ª. edición. Editorial Interamericana. México, D.F. 1983.
14. Conant N, Smith DT, Baker R, et al. *Micología*. Ed. Interamericana. Tercera edición. Philadelphia, 1972;426-91, 502-8
15. Sobel JD. Candida vulvovaginitis. *Clin Obstet Ginecol*. 1993 Mar; 36(1): 153-65.
16. Gregoire AT, Kandil O. The glycogen content of the human vaginal epithelial tissue. *Fertil. Steril*. 1971. 22:64.
17. Odds FC. *Candida and Candidosis*. 2ª. edición Editorial London: Balliere Tindall, 1988.
18. Just NG. Therapy of candidiasis and cryptococcosis in AIDS. *Mycoses* 1994; 2: 56-63
19. Spanik S, Kollar T, Gyarfás J, et al. Successful treatment of catheter-associated fungemia due to candida krusei and trichosporum beigelii in a leukemic patient receiving prophylactic itraconazole. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis*. 1995; 14 (2): 148-9
20. Borbone F, Austin H. A follow-up study of methods of contraception, sexual activity and rates of trichomoniasis, candidiasis and bacterial vaginosis. *Am J Obstet Gynecol*. 1990. 163:510-514.
21. Vandeven AM, Emans SJ. Vulvovaginitis in the child and adolescent. *Pediatr-Rev*. 1993 Apr; 14(4):141-7.
22. Hurley R. Recurrent Candida Infection. *Clin-ObstetGynecol* 1981;8:209
23. Larsen B. Flora vaginal fisiológica y patológica. *Clin Obstet*. 1993 .36(1): 105-118.
24. Horowitz BJ, Edelstein SW, Lippman L. Sexual transmission of Candida. *Obstet Gynecol*. 1987. 69:883-886.
25. Arenas, R. *Micología Médica Ilustrada*. 1a. ed. Ed. Mc. Graw Hill. México, 1993.
26. Tortora J, Funke B, Case C. *Microbiology: An Introduction*. 4ª. edición. Editorial The Benjamin/Cummings Publishing. Estados Unidos 1992.
27. Rosenfeld WD, Clark J. Vulvovaginitis y cervicitis. *Clin Pediatr Nor Am*. 1989, 36(3):489-511.



28. Summers P, Sharp H. Tratamiento de casos difíciles de vulvovaginitis. Clin Obstet Ginecol. 1993 Mar; 36(1): 203-210.
29. Heine P, McGregor J. *Trichomonas vaginalis*: microorganismo patógeno que resurge. Clin Obstet Ginecol. 1993 Mar; 36(1): 135- 163.
30. Biswas M. Vaginosis bacteriana. Clin Obstet Ginecol. 1993 Mar; 36(1): 165-174.
31. Horowitz BJ. Mycotic vulvovaginitis: a broad overview. Am J Obstet Gynecol. 1991;165(4 Pt 2): 1188-92.
32. Sullivan C, Smith L. Tratamiento de la vulvovaginitis durante el embarazo. Clin Obstet Ginecol. 1993; 36(1): 191-201.
33. Bisschop MP, Merkus JM, et al. Co-treatment of the male partner in vaginal candidosis: a double blind randomized control study. Br J Obstet Gynaecol. 1986 : 93:79-81.
34. Delgado V, Crespo V. Aspectos Clínicos de las Candidosis Cutaneomucosas. Monografías de Dermatología.1993. 7(3): 102-113.
35. Freydiere AM, Guinet R. Rapid methods for identification of the most frequent clinical yeasts. Rev Iberoam Micol. 1997. 14:85-89.
36. López MR. Micología Médica, procedimientos para el diagnóstico de laboratorio. Ed. Trillas. 1995.
37. Koneman, R. Micología. Práctica de laboratorio. 3a. ed. Ed. Panamericana. Argentina.
38. Costa SO, C. De Lourdes Branco. Evaluation of a molybdenum culture medium a selective and differential for yeasts. J.Pathol.Bacteriol. 1964. 87:428-431.
39. Odds, FC. 1994. CHROMagar Candida, a new differential medium for presumptive identification of clinically important *Candida* species. J. Clin. Microbiol. 32:1923-1929.
40. Bonifaz A, Araiza-Santibañez J, De Pablo P. 1998. CHROMagar- Candida. Experiencia en la identificación presuntiva de levaduras oportunistas aisladas de candidosis oral en pacientes inmunosuprimidos. Bioquímica. 23:90-95.
41. Rippon J. Micología Médica. Ed. Interamericana. 3ª. ed. México. 1990.
42. Levine HB. Ketoconazole in the management of fungal diseases ADIS Press. N.Y. 1982;4:3-153.
43. Suger AM. Fluconazole and itraconazole: current status and prospect for antifungal therapy. Curr. Clin. Top. Infect. Dis. 1993; 13: 74-8
44. Hundt W, Hofmann H. In vitro susceptibility and sterol biosynthesis of *C. albicans* strains after long term treatment with azoles in HIV infected patients. Infection. 1994; 22 (2): 124-31
45. Zuckerman JM, Tunkel AR. Itraconazole: a new triazole antifungal agent. Infect. Control Hosp. Epidemiol. 1994; 15 (6): 397-410
46. Borger M. Mechanism of action of antifungal drugs, with special reference to the imidazole derivatives. Rev. Inf. Diseases 1980; 2(4): 520-34
47. Levine HB. Ketoconazole in the management of fungal diseases ADIS Press. N.Y. 1982;4:3-153
48. Caprilli F, Mercantini R. Morphological and cultural aspects of *Pityrosporum (Malassezia) furfur*. Mycosen 1978; 1: 137-40
49. Sud IJ, Feingold DS. Mechanims of action of the antimycotic imidazole. J.Inv. Derm. 1981; 76(6): 438-41
50. Jones HE. Ketoconazole. Arch, Derm. 1982; 118: 217-9
51. Janssen Pharmaceutica. R 51 211: Itraconazole. Basic Medical Information Brochure. 3<sup>rd</sup>. edition (confidential) 1984 Aug.
52. Drug Evaluation Monographs. Topic Itraconazole. Micromedex Inc. 1994-1996 all rights reserved Vol. 89 Exp. 9/96

53. Hitchcock CA, Pye GW, Troke PF, et al. Fluconazole resistance in *candida glabrata*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1993; 37(9): 1962-5
54. González OM, Martínez AE. Itraconazole in the treatment of candida vulvovaginitis in patients with type II diabetes mellitus (non-insulin dependent) *Ginecol. Obstet. Mex.* 1995; 63:15-8
55. Woolley PD, Higgins SP. Comparison of clotrimazole, fluconazole and Itraconazole, in vaginal candidiasis. *Br. J. Clin. Pract.* 1995; 49 (2): 65-6
56. Sobel JD, Faro S, Force RW, et al. Vulvovaginal candidiasis epidemiologic, diagnostic, and therapeutic considerations. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1998; 178 (2): 203-11.
57. Sobel JD. Vaginitis. *N. Eng. J. Med.* 1997 Dec. 25;337(26):p.p. 1896-903.
58. Elmer GW, Surawics CM and McFarland LV. Biotherapeutic agents. A neglected modality for the treatment and prevention of selected intestinal and vaginal infections. *JAMA* 1996;275(11): p.870-6.
59. Colvin D, Lucas C. Tackling vulval problems. *Practitioner* 1995;239(1554): p.547-50.
60. Fox KK, Behets FM. Vaginal discharge. How to pinpoint the cause. *Postgrad. Med.* 1995; 98(3): p.87-96.
61. Giraldo P, von Nowaskonski A, Gomes FA, et al. Vaginal colonization by *Candida* in asymptomatic women with and without a history of recurrent vulvovaginal candidiasis. *Obstet. Gynecol.* 2000; 95(3) p. 413-6.
62. Rodrigues AG., Mardh PA, Pina-Vaz C et al. Is the lack of concurrence of bacterial vaginosis and vaginal candidosis explained by the presence of bacterial amines?. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1999; 181(2): p.367-70.
63. Bohannon NJ. Treatment of vulvovaginal candidiasis in patients with diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21(3): p. 451-6.
64. White MH. Is vulvovaginal candidiasis an AIDS-related illness?. *Clin Infect Dis* 1996; Suppl.2:S124-7.
65. -del Amo J, Palacios S. Gynecological complications in HIV-positive women. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1996; 14(7): p.444-6.
66. Duerr A, Sierra MF, Feldman J, et al. Immune compromise and prevalence of *Candida* vulvovaginitis in human immunodeficiency virus-infected women. *Obstet Gynecol* 1997; 90(2): p.252-6.
67. Nelson AL. The impact of contraceptive methods on the onset of symptomatic vulvovaginal candidiasis within the menstrual cycle. *Am j Obstet Gynecol* 1997; 176(6): P1376-80.
68. Ibarra Corbillon A, Saro Gutierrez G, Cabero Perez MJ, et al. Therapeutic update of sexually transmitted diseases. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1997; 15(8): p431-6.
69. Cosgrove BF, Reeves K, Mullins D, et al. Congenital cutaneous candidiasis associated with respiratory distress and elevation of liver function tests: a case report and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37(5 Pt 2): p817-23.
70. Strom CM, Levine EM. Chronic vaginal candidiasis responsive to biotin therapy in a carrier of biotinidase deficiency. *Obstet Gynecol* 1998; 92(4 Pt 2): p644-6.
71. Corrigan EM, Clancy RL, Dunkley ML et al. Cellular immunity in recurrent vulvovaginal candidiasis. *Clin Exp Immunol* 1998; 111(3): p`574-8.
72. Fidel PL Jr, Ginsburg KA, Cutright JI, et al. Vaginal-associated immunity in women with recurrent vulvovaginal candidiasis: evidence for vaginal Th1-type responses following intravaginal challenge with *Candida* antigen. *J Infect Dis* 1997; 176(3): 728-39.
73. Chaim W, Foxman B, Sobel JD. Association of recurrent vaginal candidiasis and secretory ABO and Lewis phenotype. *J Infect Dis* 1997; 176(3): p828-30.
74. Moraes PS. Recurrent vaginal candidiasis and allergic rhinitis: a common association. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998; 81(2): p165-9.

75. Glover DD, Larsen B. Longitudinal investigation of candida vaginitis in pregnancy: role of superimposed antibiotic use. *Obstet Gynecol* 1998; 91(1): p115-8.
76. Eckert LO, Hawes SE, Stevens CE, et al. Vulvovaginal candidiasis: clinical manifestations, risk factors, management algorithm. *Obstet Gynecol* 1998; 92(5): 57-65.
77. Handa VL, Stice CW. Fungal culture findings in cyclic vulvitis. *Obstet Gynecol* 2000; 96(2): p301-3.
78. Carlson P, Richardson M, Paavonen J. Evaluation of the Oricult-N dipside for laboratory diagnosis of vaginal candidiasis. *J Clin Microbiol* 2000; 38(3): p1063-5.
79. Matthews P, Drew SV, Low L. Recurrent vaginal thrush and soreness. *Practitioner* 1999; 243(1602): p633-9.
80. Haefner HK. Current evaluation and management of vulvovaginitis. *Clin Obstet Gynecol* 1999; 42(2): p184-95.
81. Coco AS, Vandenbosche M. Infectious vaginitis. An accurate diagnosis is essential and attainable. *Postgrad Med* 2000; 107(4): p63-74.
82. White D. Effective management of vaginal thrush. *Practitioner* 1995; 239(1555): 612-6.
83. Management of genital candidiasis. Working group of the British Society for Medical Mycology. *BMJ* 1995; 310(6989): p1241-4.
84. Reef SE, Levine WO, McNeil MM, et al. Treatment options for vulvovaginal candidiasis. *Clin Infect Dis* 1995; Suppl 1: S80-90.
85. García Figueroa RG, Saucedo L, Ramírez Palacios D, et al. Effectiveness and safety of ciclopirox olamine 1% vaginal cream versus terconazole 0.8% vaginal cream in the treatment of genital candidiasis. *Ginecol Obstet Mex* 2000; 68: 54-9.
86. Vazquez JA, Sobel JD, Peng G, et al. Evolution of vaginal *Candida* species recovered from human immunodeficiency virus-infected women receiving fluconazole prophylaxis: the emergence of *Candida glabrata*? Terry Bein Community Programs for Clinical Research in AIDS (CPCRA). *Clin Infect Dis* 1999; 28(5): p1025-31.