



BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA

FACULTAD DE MEDICINA

**“FRECUENCIA DE CASOS DE CANDIDIASIS VULVOVAGINAL RECURRENTE
EN MUJERES ADULTAS EN EDAD REPRODUCTIVA EN LA UNIDAD MÉDICA
RURAL 225 DE CUATEXMOLA, IXTACAMAXTITLÁN, PUEBLA, DE ENERO DE
2014 A OCTUBRE DE 2018”**

TESIS PROFESIONAL

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
MÉDICA CIRUJANA Y PARTERA**

PRESENTA:

EVELINA DÍAZ PEDRAZA

MATRÍCULA: 200521491

DIRECTOR: M. EN C. VLADIMIR HERMAN MIGUEL

CODIRECTOR: DR. FERNANDO LÓPEZ DÍAZ

H. PUEBLA DE ZARAGOZA, PUE.

DICIEMBRE, 2018.

AGRADECIMIENTOS

Me van a faltar páginas para agradecer a las personas que se han involucrado en la realización de este trabajo, sin embargo, merecen reconocimiento especial mi madre, Manuela Pedraza Garnelo y mi padre, Emmanuel Sánchez Rivera, que con su esfuerzo y dedicación me ayudaron a culminar mi carrera universitaria y me dieron el apoyo suficiente para no decaer cuando todo parecía complicado e imposible.

Asimismo, agradezco infinitamente a mi esposo, hijos y familiares que con sus palabras me hacían sentir orgullosa de lo que soy y de lo que les puedo enseñar. Ojalá algún día yo me convierta en se fuerza para que puedan seguir avanzando en su camino.

De igual forma, agradezco a mi director de Tesis, el M. en C. Vladimir Herman Miguel, y a mi codirector, el Dr. Fernando López Díaz, que gracias a sus consejos y correcciones hoy puedo culminar este trabajo. A los doctores y profesores que me han visto crecer como persona, y gracias a sus conocimientos hoy puedo sentirme dichosa y orgullosa.

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS	II
1. RESUMEN	1
1.1. ABSTRACT	2
2. INTRODUCCIÓN	3
3. ANTECEDENTES	4
3.1. ANTECEDENTES GENERALES	4
3.1.1. Definición de candidiasis vulvovaginal.....	4
3.1.2. Factores de riesgo.....	5
3.1.3. Etiología.....	6
3.1.4. Fisiopatogenia	7
3.1.5. Manifestaciones clínicas.....	9
3.1.6. Diagnóstico.....	10
3.1.7. Tratamiento	12
3.1.8. Profilaxis	13
3.2. ANTECEDENTES ESPECÍFICOS	13
3.2.1. Epidemiología.....	13
3.2.2. Estudios de prevalencia sobre la candidiasis vulvovaginal recurrente ..	14
3.2.3. Historia natural de la candidiasis vulvovaginal recurrente	15
3.2.4. Tratamiento de la candidiasis vulvovaginal recurrente	15
3.2.5. Candidiasis vulvovaginal recurrente en México.....	17
4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	18
5. OBJETIVOS	19
5.1. OBJETIVO GENERAL	19
5.2. OBJETIVOS PARTICULARES.....	19

6.	MATERIAL Y MÉTODOS.....	20
6.1.	DISEÑO DEL ESTUDIO.....	20
6.2.	UBICACIÓN ESPACIOTEMPORAL.....	20
6.3.	ESTRATEGIA DE TRABAJO	20
6.4.	MUESTREO.....	21
6.4.1.	Definición de la unidad de población	21
6.4.2.	Selección de la muestra	21
6.5.	CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LAS UNIDADES DE MUESTREO.....	21
6.5.1.	Criterios de inclusión	21
6.5.2.	Criterios de exclusión	21
6.5.3.	Criterios de eliminación	22
6.6.	DISEÑO Y TIPO DE MUESTREO.....	22
6.7.	TAMAÑO DE LA MUESTRA.....	22
6.8.	DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES Y ESCALAS DE MEDICIÓN	23
6.9.	MÉTODO DE RECOLECCIÓN DE DATOS	23
6.10.	ANÁLISIS DE DATOS.....	23
6.10.1.	Pruebas estadísticas	23
6.11.	BIOÉTICA	24
7.	RESULTADOS.....	25
8.	DISCUSIÓN	30
9.	CONCLUSIONES	34
10.	REFERENCIAS.....	35
11.	ANEXOS	42
11.1.	DEFINICIONES OPERACIONALES.....	42
11.2.	DEFINICIONES CONCEPTUALES	43

11.3.	FORMATOS DE CAPTURA DE DATOS	43
11.3.1.	Base de datos	45

1. RESUMEN

La candidiasis vulvovaginal recurrente (CVVR) se define por, al menos, cuatro episodios al año de mono infección por *Candida* spp., sintomáticas y documentadas, con resolución de la clínica entre episodios. La infección tiene predilección por mujeres en edad reproductiva, posiblemente por la influencia de la actividad sexual o por la mayor concentración hormonal durante ese periodo. Las pacientes que la presentan tienen una calidad de vida disminuida, pues impacta de manera negativa su desempeño social y laboral. En México, son escasos los estudios representativos y actuales de la epidemiología de esta complicación y su frecuencia en comunidades rurales se desconoce. Por lo que se determinó la frecuencia de CVVR en mujeres adultas en edad reproductiva en la localidad de Cuatexmola, Ixtacamaxtitlán, Puebla, de enero de 2014 a octubre de 2018. El diseño del estudio fue descriptivo, observacional, longitudinal, retrospectivo, retrolectivo, unicéntrico y homodémico. Se incluyeron mujeres adultas en edad reproductiva con diagnóstico confirmado por microscopía o por cultivo de CVVR, cuya evolución fue documentada en la historia clínica. Se recabaron los signos y síntomas principales, los factores de riesgo identificables y el tratamiento empleado. 8 (5.06 %) de las 158 pacientes que presentaron candidiasis vulvovaginal (CVV) cumplieron con los criterios de CVVR. La edad del grupo fue 29 (RIC 26 a 32) años. Cada paciente tuvo 9.25 (± 3.28 , IC 95 % 6.5 – 12) eventos de CVV, con una duración de 6.19 (± 2.93 , IC 95 % 5.51 – 6.87) días y una periodicidad de 5.37 (± 1.58 , IC 95 % 4.01 – 6.66) meses. 1.37 % de los eventos se cultivó, encontrándose *Candida albicans*. Los principales signos y síntomas fueron prurito (89.2 %), descarga vaginal grumosa (74.3 %), disuria (25.68 %) y dispareunia (13.51 %). Los factores de riesgo encontrados fueron el uso del DIU (17.6 %), antibioticoterapia menor a 3 meses (10.8 %), diabetes y obesidad (9.5 %). 47.3 % fueron tratadas con nistatina y el 52.7 % restante con azoles tópicos y sistémicos. La frecuencia y manifestaciones clínicas de la CVVR en pacientes de esta localidad, de enero de 2014 a octubre de 2018, fue tan frecuente y con características semejantes a lo estimado en la población mundial.

1.1. ABSTRACT

Recurrent vulvovaginal candidiasis (RVVC) is defined by at least four symptomatic and documented episodes of monoinfection per *Candida* spp., with clinical resolution between episodes. The infection has a predilection for women of reproductive age, possibly due to the influence of sexual activity or to the greater hormonal concentration during this period. The patients who present it have a diminished quality of life, as it negatively impacts their social and work performance. In Mexico, representative and current surveys on the epidemiology of this complication are scarce and its frequency in rural communities is unknown. Therefore, the frequency of RVVC in adult women in reproductive age was determined in Cuatexmola, Ixtacamaxtitlán, Puebla, from January 2014 to October 2018. The design of the study was descriptive, observational, longitudinal, retrospective, retrolective, unicentric and homodemic. Adult females in reproductive age were included with a diagnosis of RVVC, confirmed by microscopy or culture, whose evolution was documented in the clinical history. The main signs and symptoms, risk factors and the treatment used were recorded. 8 (5.06%) of the 158 patients who presented vulvovaginal candidiasis (VVC) met the RVVC criteria. The age of the group was 29 (ICR 26 to 32) years. Each patient had 9.25 (\pm 3.28, CI 95% 6.5 - 12) VVC events, with a duration of 6.19 (\pm 2.93, 95% CI 5.51 - 6.87) days and a periodicity of 5.37 (\pm 1.58, 95% CI 4.01 - 6.66) months. 1.37% of the events were cultivated, isolating *Candida albicans*. The main findings were pruritus (89.2%), lumpy vaginal discharge (74.3%), dysuria (25.68%) and dyspaurenia (13.51%). The risk factors found were the use of the IUD (17.6%), antibiotic therapy less than 3 months (10.8%), diabetes and obesity (9.5%). 47.3% were treated with nystatin and the remaining 52.7% with topical and systemic azoles. The frequency and clinical manifestations of CVVR in patients from this locality, from January 2014 to October 2018, was so frequent and with similar characteristics to those estimated in the world population.

2. INTRODUCCIÓN

La candidiasis vulvovaginal por *Candida* spp. representa de entre el 20 al 30 % de las vulvovaginitis a nivel mundial¹. El 45 % de las mujeres tienen más de un episodio de CVV y se han citado casos de 15 a 22 años de duración de una CVV crónica². La CVVR se define como 4 o más episodios de infección al año y se estima que ocurre en el 5 % de las mujeres sanas³.

En la CVVR, raramente se encuentran factores causales o predisponentes, hay un alto porcentaje de especies no *albicans*, la resistencia a los azoles no es un factor causal y no hay factores de virulencia. La recidiva se produce por persistencia de las levaduras en la vagina más que por reinfección. Un antígeno de *Candida* spp. adquirido produce déficit inmunológico, *Candida* spp. prolifera y se repiten los episodios⁴. La falta de diagnóstico y el fracaso terapéutico es origen de sufrimiento y de fuertes tensiones en las relaciones conyugales, con trastornos psicológicos (estado de desesperación y pérdida de confianza), disfunción sexual, dispareunia y problemas de pareja⁵.

La CVV es la única micosis de notificación obligatoria en México. Este tipo de candidiasis está integrado en el concepto candidiasis urogenital, con clave B37.3-B37.4, dentro del capítulo de infecciones de transmisión sexual. La CVV ocupó el 12.º lugar dentro de los reportes del Anuario Epidemiológico de Morbilidad oficial en 2017, con una cifra de 183,734 casos en el año, de un total de 27'984,336 mujeres contempladas, lo que la posiciona dentro de las 20 principales causas de enfermedad de notificación obligatoria⁶. La infección se presenta principalmente en aquellas entre 25 y 44 años de edad y afecta principalmente a mujeres en las entidades federativas de Veracruz, México, Puebla, Chiapas, Oaxaca, Tamaulipas, Guanajuato y Michoacán.⁷

Pese a esto, la frecuencia, incidencia y prevalencia de la CVVR no ha sido determinada en estudios de población abierta en nuestro país y las características en población rural se desconocen⁸⁻¹¹. El presente estudio pretende evaluar la carga de la enfermedad población rural, a través del análisis de las características de los episodios, las manifestaciones clínicas asociadas, los posibles factores de riesgo y el tratamiento habitualmente empleado.

3. ANTECEDENTES

3.1. ANTECEDENTES GENERALES

3.1.1. Definición de candidiasis vulvovaginal

Es una infección causada por diferentes especies del género *Candida*. A pesar de los avances terapéuticos, la CVV continúa siendo un problema de salud en el mundo, afectando a todos los estratos sociales¹. La micosis se caracteriza por prurito vulvar y vaginal, con presencia de secreción blanquecina y frecuentemente grumosa, que cubre la vulva y las paredes de la vagina y, además, eritema y edema difusos, en ausencia de otros agentes etiológicos¹². Sin embargo, ninguno de estos síntomas es característico de la infección. Para el desarrollo de la CVV, resultan necesarias la adhesión, colonización e invasión del hongo desde la piel o mucosas¹³.

En la práctica médica, las infecciones vaginales constituyen un problema de salud frecuente, con una incidencia mundial del 7 al 20 % de las mujeres por año. La vaginitis se encuentra dentro de los diez principales motivos de consulta en medicina general y constituyen entre el 15 y 20 % de las consultas en la práctica ginecológica¹⁴. Se calcula que la CVV es la segunda causa de infección vaginal en mujeres en edad reproductiva, solamente superada por las vaginosis bacterianas. Entre un 70 y 75 % de las mujeres serán afectadas por esta micosis, especialmente aquellas que se encuentren en edad reproductiva¹ y entre un 40 a 50 % presentarán recurrencias¹⁵. Se considera que, en promedio, 20 % (10 a 80 %) de las mujeres sanas asintomáticas está colonizada por *Candida spp*¹.

Con base en la presentación clínica, la microbiología, los factores del hospedero y la respuesta al tratamiento, la CVV se puede clasificar como no complicada o complicada. Del 10 % al 20 % de las mujeres tendrán CVV complicada, lo que requerirá consideraciones diagnósticas y terapéuticas especiales¹⁶. Una forma de complicación de esta infección es la variedad periódica de esta micosis, conocida como CVV recurrente (CVVR) y se define por la presencia de al menos cuatro episodios sintomáticos en un periodo de doce meses¹⁷. Entre 5 y 8 % de las mujeres con CVV presentan esta forma de complicación¹⁸. La probabilidad de múltiples recurrencias después de un episodio de CVV inicial es de 10 % para mujeres de 25 años y 25 % para mujeres de 50 años de edad¹⁹.

Debido a sus características, esta enfermedad es preocupante por la recurrencia de los síntomas y su naturaleza refractaria a los tratamientos convencionales. Las mujeres que la presentan tienen una calidad de vida disminuida, pues impacta de manera negativa en su desempeño social y laboral¹⁷. Además, en México son escasos los estudios representativos y actuales de la frecuencia de esta complicación en la población en general²⁰.

3.1.2. Factores de riesgo

Una variedad de factores predisponentes, propios del hospedero o asociados a su comportamiento, están claramente relacionados con la aparición de CVV²¹. Aunque la CVV es monomicrobiana, su causa es multifactorial. Factores genéticos (polimorfismos en el grupo sanguíneo ABO y fenotipo Lewis), hormonales, historia familiar de vaginitis, pacientes atópicos, uso de antibacterianos, edad, actividad sexual, embarazo, enfermedades como la diabetes mellitus y causas no establecidas, predisponen a la colonización y al desarrollo de CVV.¹ Se considera que la infección se relaciona de manera fundamental con la situación inmunológica de las pacientes^{1,4,22}.

El aumento en las concentraciones de hormonas sexuales, como el estrógeno, se correlaciona con el aumento del glucógeno del tejido vaginal, creando un ambiente rico en carbono para el desarrollo de *Candida spp*²³. Los progestágenos producen un espesamiento del moco entre el útero y la vagina, disminuyendo la velocidad del flujo y, por lo tanto, la rapidez en su eliminación. Conjuntamente, producen cierto grado de atrofia del epitelio vaginal y, al disminuir su espesor, vuelven a la vagina vulnerable a la invasión por parte de agentes patógenos y a sufrir daños irritativos. Por último, los progestágenos facilitan la formación de micelios a partir de las formas levaduriformes del contenido vaginal (facilitan el paso de la forma saprofita e inofensiva a la forma invasiva)²⁴.

El uso de métodos anticonceptivos orales o locales, como el dispositivo intrauterino (DIU), diafragmas y condones se han vinculado con la infección. *Candida spp.* es capaz de producir una biopelícula sobre el DIU que puede servir como reservorio en la infección y también es capaz de metabolizar algunos compuestos de las

sustancias espermicidas, como el nonoxinol-9, lo cual altera la microbiota y favorece la adhesión de *Candida* spp. al epitelio vaginal²⁵.

Es frecuente la presencia de *Candida* spp. posterior al uso tópico vaginal o sistémico de antibióticos (28 % a 33 %), debido a la eliminación de bacterias vaginales comensales en mujeres previamente colonizadas. Igualmente, el estrés crónico involucra cambios negativos en la inmunidad, que predispone a una mayor incidencia de CVV¹.

La intolerancia a la glucosa y dietas con alto contenido de carbohidratos, la distancia anovaginal corta (<3 cm), la higiene vaginal con jabones perfumados, baño de burbujas, aerosoles, polvos, la depilación genital, historia previa de vaginitis bacteriana, uso de toallas y tampones durante el periodo menstrual, dermatosis de vulva, la terapia de reemplazo hormonal, uso de corticoterapia prolongada y la edad mayor a 40 años se consideran factores de riesgo para la CVVR^{1,23,26}.

La CVV no es considerada como una enfermedad de transmisión sexual y los episodios de CVV no se relacionan con el número de compañeros sexuales¹⁶. Es poco común el hallazgo de levaduras en el pene de hombres parejas de mujeres colonizadas por *Candida* spp²⁷. Sin embargo, la transmisión sexual poscoital por *Candida* spp. está documentada, es más frecuente en mujeres en la segunda década de la vida y es posible la transmisión por relaciones orogenitales²⁸.

Contrario a lo que se ha teorizado, las investigaciones efectuadas por diversos autores indican que los hábitos higiénicos inadecuados y el tipo de prenda interior no se han asociado contundentemente con el desarrollo de la enfermedad¹.

3.1.3. Etiología

Candida es un género heterogéneo que incluye una cuarta parte de todas las especies de levaduras descritas. Estas forman parte de la microbiota normal humana del tracto digestivo, piel y vagina. Dentro de estas, varias especies emergen como patógenos oportunistas involucrados en infecciones superficiales y sistémicas²⁹.

Aunque se han reportado unas 200 especies de *Candida* spp., sólo 17 se encuentran asociadas a enfermedad³⁰. La especie más frecuente de estas especies, *C. albicans*, es la responsable del 60-80 % del total de las CVV en el mundo¹¹. *C. albicans* es el

hongo aislado en el 80-95 % de los casos, pero cada vez se describen con más frecuencia otras especies de *Candida* no *albicans*, que incluyen *C. parapsilosis*, *C. krusei*, *C. glabrata* o *C. tropicalis*. Otras especies menos comunes son *C. guilliermondii* o *C. lusitaniae*. *C. albicans* y *C. glabrata* son dos de las levaduras patógenas más comunes^{1,31}.

Candida spp. son levaduras mitospóricas alargadas u ovaladas de 2-6 x 3-9 μm , las cuales se reproducen por gemación a través de blastoconidios. Con excepción de *C. glabrata*, el resto de las especies asociadas a candidiasis pueden formar pseudomicelios. *C. albicans* y *C. dubliniensis* son formadoras de hifas. *C. glabrata* es conocida por su resistencia natural a los antimicóticos azólicos mientras que cepas de otras especies, entre ellas *C. albicans*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. guilliermondii*, *C. famata*, *C. tropicalis* muestran variabilidad ante los azólicos^{1,12,32}.

Las levaduras con o sin blastoconidios se asocian con la colonización asintomática de la vagina y como medio de transmisión, mientras que las levaduras productoras de hifas se identifican en las vaginitis sintomáticas¹.

Aunque clínicamente no es posible identificar la especie de *Candida* causante de la vaginitis, las especies *C. no albicans* generalmente se asocian con recurrencia y resistencia al tratamiento estándar. Las infecciones por especies *C. no albicans* han aumentado su frecuencia debido al tratamiento con dosis única, las dosis bajas de azoles y al abuso en el uso de antimicóticos³³.

En México, la literatura refiere que *C. albicans* se aísla principalmente de las CVV, pero el segundo lugar en frecuencia es ocupado por diferentes especies, dependiendo del tipo de paciente y la población muestreada. Solo *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. glabrata* y el complejo de *C. parapsilosis* han sido reportados en nuestro país como agentes causales de CVV⁸.

3.1.4. Fisiopatogenia

Candida spp. puede adquirirse a partir del reservorio intestinal (región perianal), por contacto sexual y por recaída después de un tratamiento que no erradicó la levadura³⁴. La conversión de *Candida* spp. de comensal a patógeno es consecuencia

directa de la combinación de factores inmunitarios dependientes del hospedero y de la virulencia propia de *Candida* spp¹.

La colonización de la vagina requiere la adherencia de las levaduras a las células epiteliales por medio de mananoproteínas (adhesinas). La infección es mediada por enzimas proteolíticas, fosfolipasas y aspartilproteinasas que son sintetizadas a partir de los genes SAP1, SAP2 y SAP3. *Candida* spp. también produce gliotoxina, molécula que inhibe la actividad fagocítica de las células del sistema inmunitario innato. El desarrollo de blastoconidios y pseudohifas, destruye las células del epitelio vaginal por invasión directa. Del mismo modo, las levaduras son capaces de unirse a hierro ferroso y desplegar resistencia a diversos antifúngicos^{1,21,30,35}.

Se desconoce el mecanismo por el cual *Candida* spp. produce inflamación. Las células inflamatorias dominantes son típicamente células polimorfonucleares y macrófagos³⁶. A pesar de que los neutrófilos tienen un importante papel en la defensa de la enfermedad sistémica por *Candida* spp., estas células se encuentran característicamente ausentes en secreciones vaginales de pacientes con CVV³⁷. Si bien los síntomas no siempre se relacionan con la carga fúngica, en general, la CVV se asocia a un mayor número de levaduras y a pseudohifas^{1,4}.

En el tracto genital femenino, el crecimiento de este hongo oportunista se encuentra regulado por la microbiota residente, principalmente compuesta por bacilos grampositivos del género *Lactobacillus*. Dentro de los mecanismos por los cuales *Lactobacillus* mantiene estable la composición de la microbiota vaginal se encuentran la producción de compuestos antimicrobianos (peróxido de hidrógeno, ácido láctico y sustancias tipo bacteriocinas) y la competencia que establecen por los sitios de adhesión al epitelio vaginal³⁸.

En el hospedero, la defensa implica la presencia de células de Langerhans HLA-DR⁺ en el epitelio de la vulva, y de la mucosa vaginal y cervical. Los linfocitos T, en su mayoría células CD8⁺, se localizan en todo el tejido vulvovaginal y una proporción significativa expresa perforina y TIA-1 (proteína de unión citotóxica), ambas sugerentes de capacidad citolítica. Los linfocitos T CD4⁺, predominan en la submucosa vaginal, cérvix y trompas de Falopio³⁹. Después de la estimulación antigénica, los linfocitos B y T secretores específicos de IgA, migran a los tejidos

mucosos en las regiones de la lámina propia del tracto genitourinario a través de la vía inmunológica común (ecotaxia). Los CD4⁺ cooperadores, en sus subtipos Th1 y Th2, secretan una serie de citocinas en respuesta al antígeno identificado, mientras que los Th2 actúan directamente sobre los linfocitos B para inducir su diferenciación en células plasmáticas, productoras de IgA específica anti-*Candida*^{1,40}.

Los factores que determinan la transición de CVV esporádica a CVVR no son aún del todo conocidos^{16,21}. En la mayoría de los casos las mujeres no presentan ninguno de los factores de riesgo descritos, lo que indica una posible predisposición genética¹⁷. En los últimos años han sido numerosas las investigaciones que han intentado asociar la CVVR con mutaciones o defectos en el sistema inmunológico de estas pacientes. Las evidencias señalan un predominio en los receptores de la inmunidad innata y en sus vías de señalización. Las mutaciones puntuales en el receptor tipo Toll 2 y los polimorfismos en el gen del inflammasoma NLRP3 parecen estar involucrados en la predisposición a la CVVR^{41,42}.

3.1.5. Manifestaciones clínicas

Las infecciones ginecológicas se clasifican según la localización primaria de los síntomas y/o signos clínicos y se describen como vulvitis, vaginitis y endocervicitis. Sin embargo, en la práctica médica, el proceso inflamatorio no suele limitarse a una sola región anatómica, sino que en la mayoría de las pacientes se manifiesta preponderantemente como una vulvovaginitis y no como una vaginitis aislada³⁶.

La candidiasis vulvovaginal aguda es la presentación clínica más frecuente y se caracteriza por prurito, dolor vaginal, ardor vulvar, dispareunia, disuria y olor levemente desagradable. En la exploración física se advierten eritema y edema vulvar, fisuras, lesiones papulopustulosas, placas amarillentas o blanquecinas en las paredes de la vagina y cuello uterino y descarga vaginal que varía de acuosa a grumosa espesa (consistencia de requesón). Este espectro clínico suele exacerbarse durante la semana previa a la menstruación¹.

En nuestro país, los episodios agudos de infección de VVC son automedicados con antimicóticos o manejados empíricamente por los médicos sin la obtención de cultivos u otra forma de confirmación⁴³.

La CVV se clasifica en complicada y no complicada^{1,16,22}. Los episodios no complicados se caracterizan por ser ocasionales o infrecuentes, con síntomas leves a moderados. *C. albicans* es el agente más probable y no existe inmunosupresión ni se vincula con el embarazo⁴⁴. La CVV complicada es la que presenta recurrencia, infección grave, se vincula a otras especies diferentes a *C. albicans* y se relaciona a inmunodepresión, diabetes y embarazo⁴⁵.

La CCVR se define como la presencia de al menos cuatro episodios al año, sintomáticos y documentados, con resolución de los síntomas entre los episodios^{1,16,19,45,46}. Esta es una diferenciación totalmente arbitraria y no se basa en ningún dato o estudio epidemiológico o experimental⁴⁷. La presencia de manifestaciones clínicas persistentes (sin remisiones entre eventos infecciosos), define a la VVC crónica^{1,10}. Las pacientes suelen mejorar durante el periodo menstrual y con el uso de antifúngicos. Las muestras de secreciones vaginales no siempre demuestran *Candida* spp., a pesar de una fuerte asociación etiológica identificada en la consulta clínica. Dicho cuadro representa un gran estrés psicológico y un impacto negativo en la calidad de vida de las pacientes^{40,48}.

3.1.6. Diagnóstico

Para el diagnóstico de la CVV, el examen físico debe incluir palpación abdominal (descartar dolor), una evaluación de la vulva, revisión con espejo vaginal (inspección de paredes vaginales y cérvix; cantidad, consistencia y color de la secreción) y un examen pélvico bimanual^{1,36}. La adecuada elaboración de la exploración física, así como el relato de la sintomatología de la paciente son un pilar fundamental en el diagnóstico clínico de la CVV⁴⁹.

Aunque los síntomas se presenten de manera clásica, el diagnóstico no puede realizarse sólo con la historia clínica y el examen físico^{49,50}. Hasta un 30 % de las mujeres con CVV aguda permanecen sin diagnóstico pese a la exploración médica⁵¹. Aproximadamente el 50 % de las pacientes tienen una microscopía positiva de una preparación de solución salina húmeda, donde se pueden ver levaduras e hifas¹². La sensibilidad de la microscopia aumenta al agregar KOH al 10 o 20 %. 51 % de las

pacientes con cultivo positivo tienen microscopia negativa; por lo tanto, el cultivo es necesario cuando la sintomatología es positiva y la microscopia negativa¹.

El pH de las secreciones vaginales normales en mujeres premenopáusicas es de 4.0 a 4.5. Un pH elevado en una mujer premenopáusica puede sugerir una vaginosis bacteriana (pH > 4.5) o tricomoniasis (pH 5 a 6) y ayuda a descartar dichas entidades con respecto a la CVV (pH de 4.0 a 4.5). En las mujeres posmenopáusicas, el pH de las secreciones vaginales normales es > 4.7 y su medida se considera de menor utilidad para el diagnóstico de CVV en esa población^{1,12,52}.

El cultivo vaginal es el método más preciso para el diagnóstico de CVV y está indicado si la microscopía es negativa, pero se sospecha de VVC o en casos de alto riesgo de CVV por *C. no albicans*. Entre los diversos métodos de cultivo, no parece haber diferencia entre el agar Sabouraud, el medio de Nickerson o el medio Microstix-candida®¹. CHROMagar Candida® es un medio fúngico selectivo que incluye sustancias cromogénicas que permiten una rápida identificación de diferentes *Candida* spp. basado en su color, que también facilita la detección de infecciones mixtas con más de una especie de *Candida*⁵³.

La detección de antígenos o las pruebas serológicas, así como los diagnósticos basados en la PCR, todavía no son confiables o no son clínicamente útiles porque son demasiado sensibles¹. El diagnóstico por la amplificación del genoma de *Candida* spp. a partir de las secreciones vaginales, es específico. Al momento, algunos países europeos, mencionan el uso del producto CARPEGEN® Myco Diagnostics®, para identificar a diversas especies de *Candida* directamente a partir de las muestras vaginales. Este método está basado en la técnica de microarreglos DNA-chip; sin embargo, no se tienen suficientes reportes que evalúen la confiabilidad y eficiencia de esa prueba en países fuera de Europa⁵⁴.

En México, el diagnóstico microbiológico se basa en la observación al microscopio del examen directo en fresco y del frotis teñido, así como del cultivo de los fluidos vaginales. Las pruebas rápidas en busca de antígenos o identificación de las levaduras por biología molecular, no son técnicas empleadas de manera rutinaria en nuestro país fuera del campo experimental y de investigación⁸.

3.1.7. Tratamiento

El consenso general de especialistas dicta que, en mujeres asintomáticas, por lo demás sanas, no sea administrado tratamiento. Los beneficios del tratamiento asintomático en mujeres VIH positivas que están colonizadas con *Candida* spp. no se han establecido^{1,55}.

Una variedad de agentes orales tópicos y sistémicos están disponibles para el tratamiento de la CVV no complicada. No existe evidencia que muestre superioridad de cualquier régimen tópico y las formulaciones orales o tópicas muestran resultados totalmente equivalentes, con tasas de remisión entre 80 a 90 % de los casos^{16,45}.

Se puede ofrecer tratamiento empírico, con base en la clínica y características de la secreción vaginal, en mujeres consideradas con bajo riesgo de enfermedad por transmisión sexual y que no presenten síntomas de infección de tracto reproductivo alto¹. Por lo general, el seguimiento no es necesario. Sin embargo, las mujeres en quienes los síntomas persisten o se repiten después del tratamiento de los síntomas iniciales deben recibir instrucciones para regresar a las consultas de seguimiento¹⁶.

En la CVV no complicada, existe la tendencia de utilizar regímenes farmacológicos cortos o de dosis única, que han mostrado su eficacia (fluconazol 150 mg o itraconazol 600 mg vía oral o isoconazol 600 mg óvulos vaginales). Tanto los azoles tópicos y orales como la nistatina local, tienen una efectividad alrededor del 90 % en el tratamiento de la CVV no complicada^{1,45,56}. El tratamiento de la CVV no debe diferir sobre la base de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) ya que las tasas de respuesta son idénticas entre mujeres VIH positivas y VIH negativas⁴⁵.

En mujeres con VVC complicada se requiere de un tratamiento mínimo de 5 a 7 días, aunque no ha sido establecido un régimen óptimo. Las terapias incluyen ketoconazol (400 mg/día), itraconazol (50-100 mg/día), fluconazol (100 mg/semana) por 6 semanas y clotrimazol (500 mg supositorios vaginales una vez por semana)⁴⁵.

Los cultivos vaginales deben obtenerse en los casos CVV complicada para confirmar el diagnóstico clínico e identificar especies inusuales, incluidas las especies de *C. no albicans*, particularmente *Candida glabrata*. (*C. glabrata* no forma pseudohifas o hifas y no se reconoce fácilmente en la microscopía). Aunque la identificación de *C.*

albicans resistente a los azoles posiblemente sea más común en los aislamientos vaginales, las pruebas de susceptibilidad generalmente no están justificadas para la orientación individual del tratamiento^{16,50}.

3.1.8. Profilaxis

Los lactobacilos probióticos (orales y vaginales) no previenen la CVV después de un tratamiento antibacteriano^{46,57}. La profilaxis con fluconazol se recomienda en pacientes con CVVR primaria y en CVVR secundaria (liquen escleroso, estrógenos tópicos, etcétera)¹⁶. El tratamiento de las parejas sexuales no reduce la aparición de las recurrencias⁵⁸. En el caso de la CVVR, el 74 % de las pacientes prefieren tratar cada episodio empíricamente en detrimento del uso de la terapia de mantenimiento⁵⁹. Estrategias futuras incluyen el uso de lectinas que unen manosa para favorecer la respuesta inmunitaria innata y el uso de *Lactobacillus* spp., que se adhieren eficientemente a la mucosa vaginal. También se contempla el uso de nuevos triazoles (como el albaconazol) y vacunas anti *Candida*¹.

3.2. ANTECEDENTES ESPECÍFICOS

3.2.1. Epidemiología

La vulvovaginitis por *Candida* spp. es un problema común asociado a altos índices de morbilidad. En los Estados Unidos, los signos y síntomas vaginales constituyen una de las principales causas por las que las mujeres buscan el asesoramiento de ginecólogos, con reportes de más de 10 millones de consultas al año¹. En este mismo país, el diagnóstico y tratamiento de la CVV se asocia a la pérdida de productividad, generando un gasto de mil millones de dólares por año⁶⁰.

En el caso de la CVVR, la incidencia mundial es de casi 138 millones de casos nuevos, con una prevalencia anual de 3,871 casos/100,000 mujeres, siendo mayor en mujeres con edad entre 25 a 34 años (9 %) y menor en aquellas entre 15 a 24 años de edad (5.39 %)¹¹. Este mismo estudio estimó la prevalencia anual en mujeres mexicanas, de 4,100 casos/100,000 mujeres, con una incidencia anual de 2.5 millones de casos¹¹. La tasa de colonización es menor en mujeres prepúberes y posmenopáusicas, lo cual enfatiza la dependencia hormonal sobre la CVV⁶¹. La

frecuencia del primer diagnóstico de CVV aumenta rápidamente después de los 17 años de edad y, para los 25 años, el 54.7 % de las mujeres experimentan al menos un episodio de CVV diagnosticada⁵⁷.

La disponibilidad y venta libre de los medicamentos antifúngicos tópicos y orales, se asocia con automedicación frecuente, lo que complica el cuadro clínico, el diagnóstico y el tratamiento, pues pueden obtenerse resultados falsos negativos cuando el medicamento se ha administrado antes de la confirmación microbiológica del laboratorio²². Asimismo, está reportado que la incidencia de CVV casi se duplicó de 1980 a 1990, basado en el número de prescripciones para tratar las CVV durante ese periodo, en los Estados Unidos¹.

3.2.2. Estudios de prevalencia sobre la candidiasis vulvovaginal recurrente

En la actualidad, se ha vuelto prácticamente imposible conducir un estudio epidemiológico en población abierta para determinar la frecuencia de mujeres con CVVR⁶².

Esto se debe a la amplia disponibilidad de antifúngicos de venta libre (AVL). La facilidad y disponibilidad de numerosos agentes antimicóticos altamente efectivos ha aumentado considerablemente en los últimos años. Los agentes antimicóticos tópicos, aunque controversiales, puede ser considerados una mejoría en la salud de la mujer. La disponibilidad de los AVL ha dado acceso a un rápido alivio de los síntomas que, sin embargo, debería estar estado acompañado por una prueba que permita a las mujeres diagnosticar correctamente la candidiasis como la causa de sus síntomas. Lamentablemente, el autodiagnóstico no es confiable, con un diagnóstico excesivo de CVVR en presencia de síntomas considerablemente inespecíficos y comunes^{47,63}.

Las insuficiencias del autodiagnóstico de la CVV se ven agravadas por el sobrediagnóstico y el diagnóstico insuficiente de los médicos. Los enfoques clínicos actuales se basan con demasiada frecuencia en el empirismo y en el ensayo y error. Estos factores han contribuido a la escasa disponibilidad de datos de la frecuencia de CVV aguda y CVVR^{11,62,64}.

La estimación de la prevalencia de CVVR se ve empañada por imprecisiones diagnósticas de los médicos y los estudios basados en la población de CVVR son escasos, incluso a nivel mundial⁴⁷. Estos estudios se ha estimado a través de cuestionarios autoadministrados, encuestas de marcación de números aleatorios y paneles de Internet en diferentes poblaciones⁶⁴.

3.2.3. Historia natural de la candidiasis vulvovaginal recurrente

Por otra parte, la historia natural de la CVVR no ha sido determinada¹⁹. En estudios longitudinales, Yue *et al.*⁶⁵ siguieron a 400 mujeres chinas atendidas en el Hospital de la Universidad de Sichuan de China con CVV confirmada por cultivo hasta por dos años. Después de un tratamiento efectivo que eliminó todos los síntomas, el 53 % (212/400) tuvo un segundo episodio en dos años. Amouri *et al.*⁶⁶ identificaron a 231 pacientes tunecinas con CVV confirmada por cultivo y siguieron a 71 de esos pacientes durante un año. El 60 % (49/71) de las pacientes en seguimiento experimentaron una recurrencia. Richter *et al.*⁶⁷ obtuvieron aislados de levaduras de 429 cultivos confirmados en pacientes con CVV de Iowa durante un período de 39 meses. Casi una quinta parte (19.6 % [84/429]) de las pacientes tuvieron múltiples cultivos positivos durante el período de estudio. Grigoriou *et al.* encontraron que, de 576 mujeres griegas, el 8.5 % (49/576) tuvieron cuatro o más episodios de CVV sintomática confirmada con cultivos positivos documentados en el año anterior al reclutamiento del estudio.

3.2.4. Tratamiento de la candidiasis vulvovaginal recurrente

En la CVVR, primero deben eliminarse todos aquellos factores predisponentes (enfermedad multifactorial). El tratamiento contempla tres fases, la de inducción (administración tópica u oral de un azólico, hasta que se obtenga un cultivo negativo en los 7 a 14 días posteriores), mantenimiento y supresión (ketoconazol 100 mg diarios o clotrimazol 500 mg una vez por semana, ambos en supositorios o fluconazol 150 mg una vez por semana, vía oral; de éstos, el ketoconazol es el menos utilizado por su mayor espectro de efectos adversos)⁴⁵.

Las terapias de mantenimiento supresoras son efectivas para reducir la CVVR. Sin embargo, entre el 30 % y el 50 % de las mujeres tendrán enfermedad recurrente después de que se suspenda la terapia de mantenimiento. Las mujeres sintomáticas que permanecen positivas al cultivo a pesar de la terapia de mantenimiento deben manejarse en consulta de forma individualizada¹⁶.

Para el tratamiento oral con fluconazol, la guía clínica de Alemania recomienda el protocolo de Donders que está planteado en cuatro etapas o fases. En la fase inicial se toma el fluconazol (200 mg) por vía oral en los días 1, 3 y 5 durante la primera semana (fase de inducción de 600 mg). La segunda fase del tratamiento se inicia cuando la paciente no presenta síntomas de vaginitis y el cultivo micológico del exudado vaginal resulta negativo. Esta fase, llamada de consolidación, comprende una duración de 2 a 8 semanas y consiste en la toma de 200 mg de fluconazol una vez a la semana. La tercera fase tiene lugar entre los meses 3 a 6 de la terapia, durante los cuales se indica la toma de 200 mg de fluconazol cada 2 semanas. La última fase del tratamiento corresponde al período entre los meses 7 a 12 del inicio del protocolo, la toma del antifúngico, a la misma concentración, se reduce a una vez al mes. Es necesario recalcar que el día de inicio del tratamiento mensual con fluconazol (fases 3 y 4) debe ser el primer día de la menstruación en mujeres regulares y el primer día del mes en aquellas pacientes con ciclos menstruales irregulares⁶⁸.

En México, los esquemas de tratamiento propuestos en las Guías de Práctica Clínica del Sistema Nacional de Salud de México, basados en lo sugerido por el Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia, marca como tratamiento de mantenimiento, un régimen de dosis baja de 150 mg de fluconazol tomado una vez a la semana durante al menos 6 meses. El tratamiento de inducción, seguido del de mantenimiento, tiene una efectividad del 90 % por un periodo de 6 meses y del 40 % por 1 año¹. La CVV ocurre con frecuencia durante el embarazo. Solo las terapias tópicas con azoles, aplicadas durante 7 días, se recomiendan en mujeres embarazadas¹⁶.

Si otra especie diferente a *C. albicans* es el agente causal, puede encontrarse resistencia a los antimicóticos habituales como ocurre con *C. glabrata*, que presenta

mayor resistencia al fluconazol. En estas circunstancias, se recomienda realizar una prueba *in vitro* de la sensibilidad antifúngica del aislamiento para decidir la terapia más apropiada. Las posibilidades terapéuticas, en este caso, son el ácido bórico, la nistatina, el voriconazol, la flucitocina en crema vaginal, la anfotericina B en óvulos vaginales y el fluconazol en dosis alta^{16,21,45,69}.

Para algunos expertos existe una forma crónica de la CVV. Se trata de una vulvovaginitis no erosiva que se define por criterios diagnósticos específicos expuestos anteriormente. La terapia recomendada es de pauta diaria supresora con fluconazol o itraconazol según la opinión de los expertos, pero sin estudios clínicos realizados⁴⁸.

3.2.5. Candidiasis vulvovaginal recurrente en México

En México, los estudios epidemiológicos se enfocan, principalmente, en describir la frecuencia con la que *Candida* spp. se asocia a casos de vulvovaginitis, la identificación de las especies relacionadas y la respuesta clínica a diferentes terapias y modos de administración. Los estudios han sido efectuados en poblaciones específicas, como en niñas, adolescentes con y sin vida sexual activa, mujeres mayores de edad antes y después de la menopausia y trabajadoras sexuales¹⁰. Hasta el momento de este estudio, no se han publicado estudios de frecuencia, incidencia o prevalencia en mujeres mexicanas con CVVR.

En el Departamento de Biología Celular de la Facultad de Medicina de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, un estudio descriptivo, observacional y retrospectivo analizó la frecuencia de *Candida albicans* en pacientes a las que se les tomó citologías cervicovaginales con fines de detección temprana de Cáncer Cérvico-Uterino. De todas las pacientes estudiadas, 230 pacientes (28 %) presentaron infección por *Candida albicans*. Este hallazgo se relaciona con la frecuencia de colonización y no con la incidencia de CVV⁹.

Es evidente la falta de estudios que relacionen la presencia de *Candida* spp. con diversos factores de riesgo, la frecuencia de mujeres que recurren a la automedicación y la asociación de la infección en mujeres con enfermedades crónicas o debilitantes, factores de riesgo de la CVVR.

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En México, los estudios epidemiológicos se han enfocado en describir la frecuencia de *Candida* spp. como agente causal de vulvovaginitis aguda, las especies relacionadas a esta enfermedad y la respuesta clínica a diferentes terapias y modos de administración. La frecuencia de casos de las presentaciones complicadas, como la variedad recurrente, no ha sido determinada en población rural mexicana. Por lo que se planteó establecer su frecuencia en mujeres adultas en edad reproductiva, a través de un estudio descriptivo, longitudinal, observacional y retrospectivo en población abierta de una localidad rural del estado de Puebla. El riesgo de recurrencia, expresado como el número de casos de CVV por paciente en un periodo concreto ha sido escasamente reportado en la literatura mundial. La duración de los episodios y la periodicidad de los mismos son datos que evalúan la gravedad de la infección y se relacionan, de manera directa, con la necesidad del establecimiento de la terapia de inducción y mantenimiento. De igual manera, se pretendió buscar si existe relación entre el número, la duración y la periodicidad de los episodios de CVV con la edad de las pacientes. Las características clínicas y sociodemográficas fueron analizadas con la finalidad de establecer el diagnóstico de la enfermedad en la población estudiada. Por lo tanto, se propone la siguiente pregunta:

¿Cuál es la frecuencia de casos de candidiasis vulvovaginal recurrente en mujeres adultas en edad reproductiva en la Unidad Médica Rural (UMR) del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) de Cuatexmola, Ixtacamaxtitlán, Puebla, de enero de 2014 a octubre de 2018?

5. OBJETIVOS

5.1. OBJETIVO GENERAL

Determinar la frecuencia de casos de candidiasis vulvovaginal recurrente en mujeres adultas en edad reproductiva en la UMR IMSS de Cuatexmola, municipio de Ixtacamaxtitlán, Puebla, durante el periodo de enero de 2014 a octubre de 2018.

5.2. OBJETIVOS PARTICULARES

1. Estimar el número de episodios de CVV presentados en cada mujer adulta en edad reproductiva con diagnóstico de CVVR en la localidad de Cuatexmola, municipio de Ixtacamaxtitlán, Puebla, durante el periodo de enero de 2014 a octubre de 2018.
2. Establecer la duración de los episodios de CVV presentados en mujeres adultas en edad reproductiva con diagnóstico de CVVR en la localidad de Cuatexmola, municipio de Ixtacamaxtitlán, Puebla, durante el periodo de enero de 2014 a octubre de 2018.
3. Calcular la periodicidad de los episodios de CVV presentados en mujeres adultas en edad reproductiva con diagnóstico de CVVR en la localidad de Cuatexmola, municipio de Ixtacamaxtitlán, Puebla, durante el periodo de enero de 2014 a octubre de 2018.

6. MATERIAL Y MÉTODOS

6.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Descriptivo, observacional, longitudinal, retrospectivo, retrolectivo, unicéntrico y homodémico.

6.2. UBICACIÓN ESPACIOTEMPORAL

El presente estudio se llevó a cabo en la Unidad Médica Rural (UMR) del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) ubicada en la localidad de Cuatexmola (Xonacatitla), con dirección en calle Morelos sin número, colonia Centro, código postal 73720, municipio de Ixtacamaxtitlán, Puebla, México. Los análisis estadísticos se realizaron en las instalaciones de la Facultad de Medicina de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, ubicada en calle 13 Sur número 2702, colonia Los Volcanes, código postal 72420, Puebla, Puebla, México y en la Unidad de Investigación Biomédica del Hospital General Regional número 1 “Dr. Carlos McGregor Sánchez Navarro”, Delegación 3 Suroeste del IMSS, localizado en calle Gabriel Mancera número 222, colonia Del Valle, código postal 03103, Delegación Benito Juárez, Ciudad de México, México.

6.3. ESTRATEGIA DE TRABAJO

Se localizaron los expedientes de mujeres adultas en edad reproductiva del archivo clínico de la UMR-IMSS Cuatexmola con diagnóstico confirmado microscópicamente y/o por cultivo de CVV durante el periodo de enero de 2014 a octubre de 2018. Se buscaron aquellos expedientes de pacientes con diagnóstico de más de 4 episodios de infección por año para ser incluidos en el estudio. Junto con los antecedentes ginecoobstétricos, se recabaron los signos y síntomas descritos en la nota de evolución, así como posibles factores de riesgo identificables (atopia, número de parejas sexuales, diabetes, sobrepeso y obesidad, uso de antibióticos menor a 3

meses al evento, corticoterapia prolongada, vaginosis bacterianas y/o parasitarias asociadas, métodos anticonceptivos hormonales o intrauterinos, etcétera). Se registraron el número, duración y periodicidad de los episodios de CVV. Asimismo, se recabó la terapéutica empleada (medicamento y posología).

6.4. MUESTREO

6.4.1. Definición de la unidad de población

De acuerdo con el Diagnóstico Situacional de Salud y Plan de Trabajo de la UMR-IMSS Cuatexmola, edición 2015⁷⁰, se tuvieron un total de 458 mujeres en edad fértil de las cuales 308 eran mujeres casadas o en unión libre. El universo de trabajo abarcó a todas las mujeres adultas en edad reproductiva, usuarias de la UMR-IMSS Cuatexmola, atendidas durante el periodo de enero de 2014 a octubre de 2018.

6.4.2. Selección de la muestra

Se seleccionaron aquellas mujeres adultas en edad reproductiva, con diagnóstico confirmado de CVVR por microscopía y/o por cultivo, con expediente completo, que acudieron para su manejo en la UMR-IMSS Cuatexmola durante el periodo de enero de 2014 a octubre de 2018.

6.5. CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LAS UNIDADES DE MUESTREO

6.5.1. Criterios de inclusión

- 6.5.1.1. Mujeres adultas en edad reproductiva durante el periodo de enero de 2014 a octubre de 2018.
- 6.5.1.2. Diagnóstico confirmado, por microscopía o por cultivo, de infección vulvovaginal por *Candida* spp. en, al menos, cuatro episodios por año.
- 6.5.1.3. Historia clínica completa.
- 6.5.1.4. Evolución, diagnóstico y tratamiento registrados durante cada episodio reportado.

6.5.2. Criterios de exclusión

- 6.5.2.1. Menores de edad y mujeres postmenopáusicas durante el periodo de enero de 2014 a octubre de 2018.

- 6.5.2.2. Mujeres embarazadas.
- 6.5.2.3. Mujeres con CVV coinfectadas con agentes bacterianos y/o parasitarios.
- 6.5.2.4. Presencia de vulvovaginitis por causas físicas.
- 6.5.2.5. Mujeres con CVV crónica.
- 6.5.2.6. Ausencia de confirmación etiológica de *Candida* spp.
- 6.5.2.7. Historia clínica incompleta.

6.5.3. Criterios de eliminación

- 6.5.3.1. Mujeres con CVVR que presentaron la menopausia durante el periodo de enero de 2014 a octubre de 2018.
- 6.5.3.2. Mujeres con CVVR que se embarazaron durante el periodo de enero de 2014 a octubre de 2018.
- 6.5.3.3. Registro incompleto de la evolución, diagnóstico y tratamiento de los episodios subsecuentes de CVV.
- 6.5.3.4. Mujeres con CVVR que cambiaron de domicilio o perdieron su afiliación al programa IMSS-PROSPERA durante el periodo de enero de 2014 a octubre de 2018.
- 6.5.3.5. Fallecimiento por causas directas o indirectas a la CVV.

6.6. DISEÑO Y TIPO DE MUESTREO

No probabilístico a conveniencia.

6.7. TAMAÑO DE LA MUESTRA

El número total de mujeres adultas en edad reproductiva, con diagnóstico confirmado, por microscopía o cultivo, de CVVR, que cumplieron con los criterios de inclusión de la sección 5.5.1, atendidas en la UMR-IMSS Cuatxmola, en el periodo de enero de 2014 a diciembre de 2018, que no presentaron alguno de los criterios de eliminación de la sección 5.5.2 o que hubieron presentado alguno de los criterios de eliminación de la sección 5.5.3.

6.8. DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES Y ESCALAS DE MEDICIÓN

Variable	Tipo	Escala	Unidad de medición	Equipo
CVV (episodio)	Cualitativa	Nominal dicotómica	Presente ausente	Evaluador
Edad	Cuantitativa discreta	De razón	Años	Evaluador
Número de episodios	Cuantitativa discreta	De razón	Episodios	Evaluador
Duración del episodio	Cuantitativa discreta	De razón	Días	Evaluador
Frecuencia del episodio	Cuantitativa discreta	De razón	Episodios/año	Evaluador
Periodicidad del episodio	Cuantitativa continua	De intervalo	meses	Evaluador

6.9. MÉTODO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Observación no participante. La información que se recabó de los expedientes clínicos se colectó en los formatos de captura de datos que posteriormente se vaciaron en una base de datos. Esta base se analizó por la tesista en presencia del director experto y/o metodológico. Ambos formatos se encuentran en el apartado de anexos.

6.10. ANÁLISIS DE DATOS

6.10.1. Pruebas estadísticas

Todos los datos fueron analizados utilizando los *softwares* GraphPad Prism®, versión 6, para Windows® y SPSS®, versión 22, para Windows®. Se utilizó

estadística descriptiva para los datos generales de la población en estudio, signos, síntomas y factores de riesgo asociados. Para las variables cuantitativas, se empleó la media como la medida de tendencia central y desviación estándar como medida de dispersión. La amplitud o rango intercuartil (RIC) se determinó a partir de la diferencia entre los percentiles 75% y 25%. El intervalo de confianza de 95 % fue empleado como medida de variabilidad de la media.

Para determinar la normalidad en la distribución de las frecuencias, se realizó una prueba Kolmogorov-Smirnov en los grupos con más de 50 observaciones y una prueba de Shapiro-Wilk en aquellos con menos de 50. Las diferencias fueron consideradas estadísticamente significativas para valores p menores a 0.05.

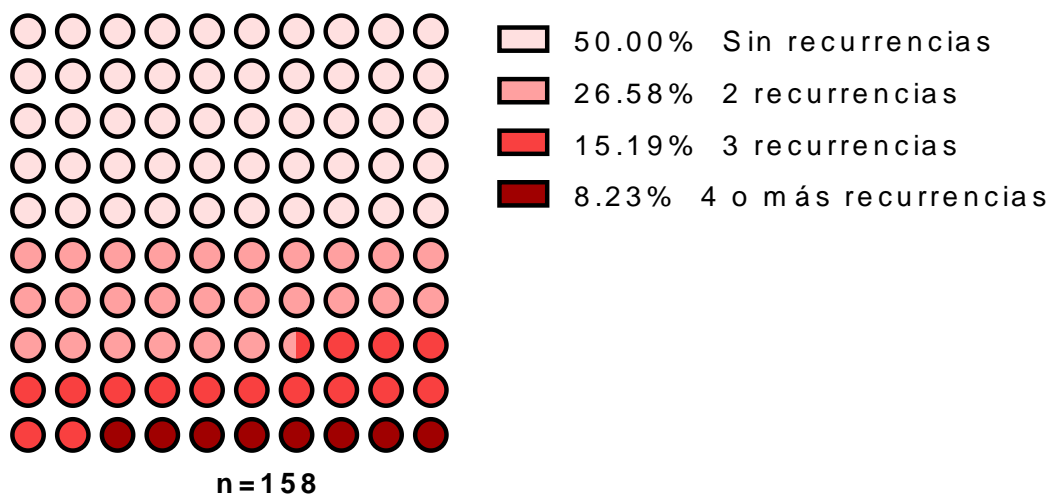
6.11. BIOÉTICA

Este estudio no representó ningún riesgo para la salud, al tratarse de un estudio retrolectivo. Por esto, no fue necesario la obtención de consentimiento informado, como establece la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, Título Segundo, Capítulo I, Artículo 17, Categoría II. La base de datos que concentró la información personal de las pacientes, así como su información de contacto, existió en una única copia resguardada por el investigador principal y fue manejada con estricta confidencialidad. De la misma forma, ningún producto de la investigación expuso la identidad de los individuos partícipes y estos solo fueron utilizados para fines académicos y de investigación, en concordancia con lo establecido por la Ley General de Protección de Datos Personales en Posesión de Sujetos Obligados.

7. RESULTADOS

En el archivo clínico de la UMR-IMSS Cuatexmola, se encontraron 203 mujeres, en edad reproductiva, que padecieron episodios de CVV durante el periodo de enero de 2014 a octubre de 2018. De estas, 45 fueron excluidas con base en los criterios del apartado 6.5.2, principalmente por falta de diagnóstico etiológico. De las 158 mujeres incluidas, 79 (50 %) presentaron recurrencias. 42 pacientes (26.58 %) tuvieron 2, 24 (15.19 %) presentaron 3 y 13 (8.23 %) padecieron 4 o más recurrencias de CVV durante el periodo analizado, respectivamente (figura 1). 2 pacientes fueron eliminadas del estudio por presentar la menopausia y por cambio de domicilio, correspondientemente, de acuerdo con los criterios del apartado 6.5.3. De estas 11 pacientes, 8 (5.06 %) cumplieron con la definición conceptual 11.2.1 para CVVR^{46,47,64}.

Figura 1. Distribución del número de recurrencias de candidiasis vulvovaginal por paciente presentadas durante el periodo de enero 2014 a octubre de 2018.



Cada círculo en la imagen representa el 1 % de las pacientes con CVV que cumplieron los criterios de inclusión del apartado 6.5.1. 8 (5.06 %) pacientes fueron categorizadas como CVVR.

La media de edad de las pacientes con diagnóstico de CVVR fue de 29 (RIC 26 a 32) años. 74 episodios de CVV fueron presentadas por las 8 mujeres de enero de 2014 a octubre de 2018. 3 pacientes (37.5 %) presentaron 7, 2 (25 %) tuvieron 10 e individualmente se presentaron casos con 6, 11 y 16 episodios (12.5 % para cada mujer) (figura 2). La media de episodios por paciente fue de 9.25 (± 3.28 , IC 95 % 6.5 – 12) y la frecuencia global de casos fue de 19.73 episodios/año. La duración de los episodios tuvo una media de 6.19 (± 2.93 , IC 95 % 5.51 – 6.87) días y la periodicidad fue de 5.37 (± 1.58 , IC 95 % 4.01 – 6.66) meses. La duración de los episodios poseyó una distribución normal (prueba de Kolmogorov-Smirnov 0.174, $p < 0.0001$) (figura 3), no así su periodicidad (prueba de Shapiro-Wilk 0.920, $p = 0.432$). La duración de los episodios, como parámetro de gravedad, no se relacionó con la edad de las pacientes (ρ de Spearman 0.102, $p = 0.387$) (figura 4).

Figura 2. Distribución de las pacientes con CVVR de acuerdo al número de episodios de CVV presentados de enero de 2014 a octubre de 2018.

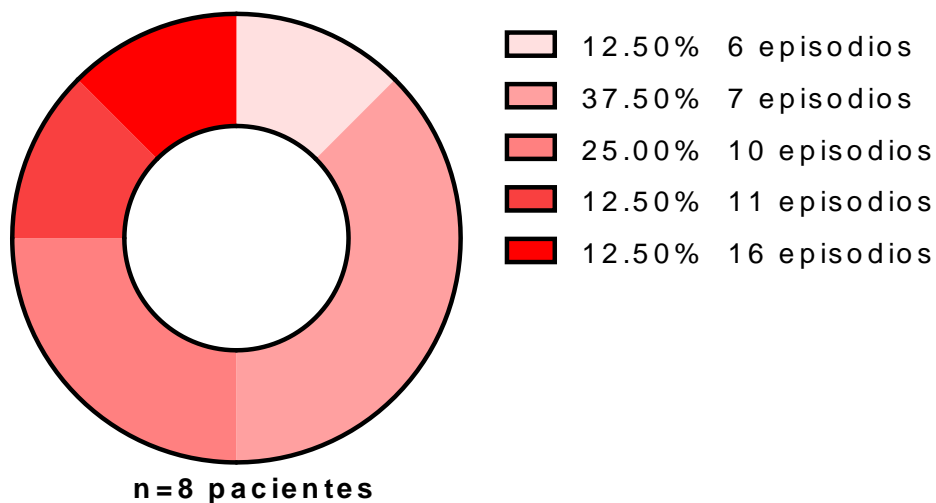
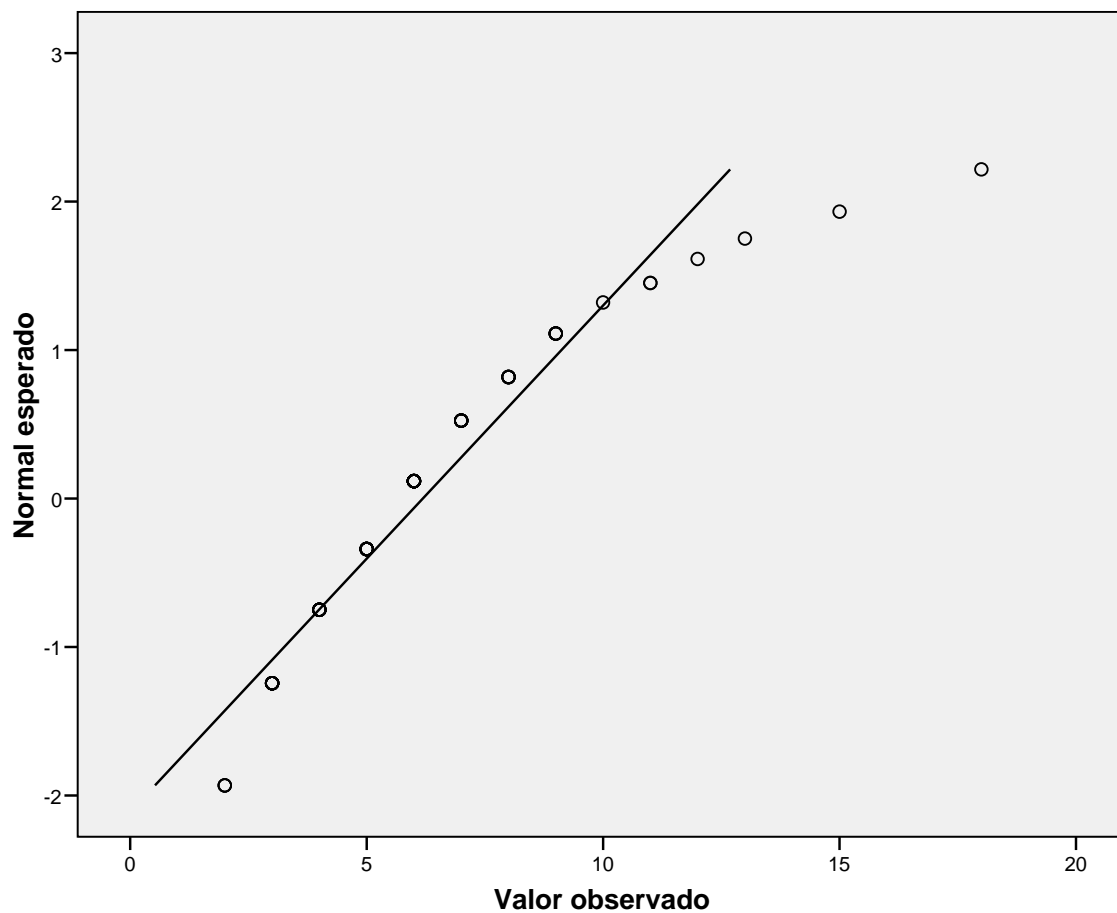
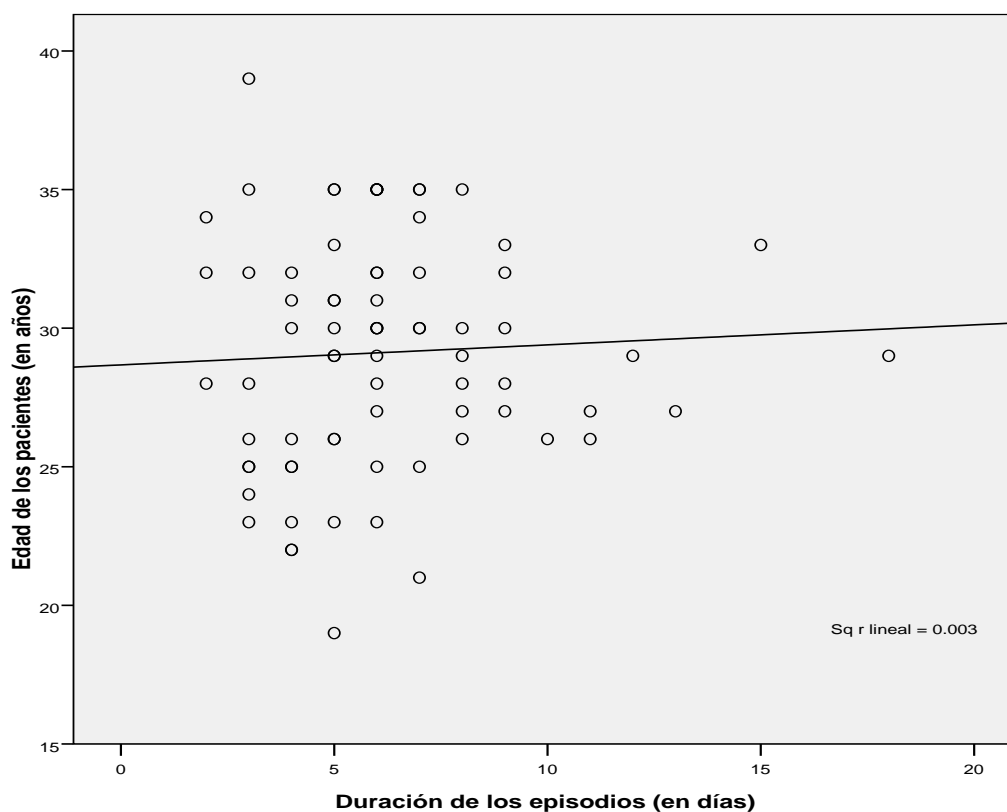


Figura 3. Gráfico Q-Q para la duración de los episodios de CVV.



El gráfico muestra que la distribución de la duración de los episodios de CVV por paciente se relaciona directamente con una distribución normal teórica (estadístico de k-ésimo orden). Prueba de Kolmogorov-Smirnov 0.174, $p < 0.0001$.

Figura 4. Relación entre la edad de los pacientes con CVVR y la duración de los episodios.

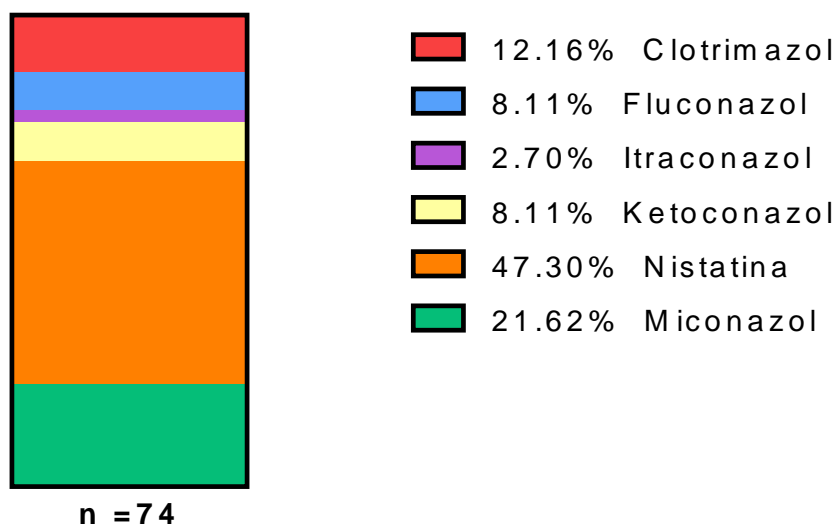


Línea de ajuste total. ρ de Spearman 0.102, $p = 0.387$.

En todos los casos, la confirmación etiológica fue a través de microscopía óptica, demostrando la presencia de levaduras, hifas o pseudohifas^{10,47,61}. Una paciente (12.5 %) tuvo un cultivo positivo de la descarga vaginal durante un evento y se reportó la presencia de *Candida albicans*. 2 eventos (2.7 %) de una paciente (12.5 %) fueron manejados con tratamiento antimicótico sistémico, a base de itraconazol (figura 5). En el resto de los casos, se prescribió tratamiento antimicótico tópico. De los restantes 72 eventos, 9 (12.16 %) fueron tratados con clotrimazol, 6 (8.11 %) con

fluconazol, 6 (8.11 %) con ketoconazol, 35 (47.3 %) con nistatina y 16 (21.62 %) con miconazol. Ninguna paciente recibió el manejo recomendado nacional e internacionalmente para CVVR^{13,21,45,47} (figura 5). No se reportaron medidas profilácticas.

Figura 5. Tratamiento de los eventos de CVV en las pacientes con CVVR.



Una paciente (12.5 %) fue diagnosticada como CVVR. Los síntomas más frecuentemente reportados fueron prurito (en 66 eventos, 89.19 %), descarga vaginal anormal (en 38 eventos, 51.35 %), disuria (en 19 eventos, 25.68 %) y dispaurenia (en 10 eventos, 13.51 %). El signo más frecuente fue la descarga grumosa adherida a la mucosa genital (en 55 eventos, 74.32 %). La presencia del DIU (en 13 eventos, 17.57 %) y la antibioticoterapia menor a 3 meses (en 8 eventos, 10.81 %) fueron los principales factores de riesgo reconocibles encontrados. Una paciente (12.5 %) era obesa y diabética. La tabla 1 resume los principales hallazgos del estudio.

Tabla 1. Resumen de los principales hallazgos del estudio.

Edad	29 (RIC 26 a 32) años.
Frecuencia de casos de CVVR	8/158 (5.06 %) mujeres con CVV.
Número de eventos/paciente	9.25 (± 3.28 , IC 95 % 6.5 – 12).

Duración de los eventos	6.19 (\pm 2.93, IC 95 % 5.51 – 6.87) días.
Periodicidad de los eventos	5.37 (\pm 1.58, IC 95 % 4.01 – 6.66) meses.
Método de diagnóstico	100 % microscopía óptica, 1.35 % cultivo.
Tratamiento	Nistatina 47.3 %, miconazol 21.6 %, otros 31%.
Principales signos y síntomas	Prurito 89.2 %, descarga grumosa 74.3 %.
Factores de riesgo encontrados	DIU 17.6%, antibióticos 10.8%, diabetes 9.5%.

8. DISCUSIÓN

Se estima que, universalmente, el 75 % de todas las mujeres padecerán, por lo menos, un episodio de CVV en algún momento de sus vidas¹. Sin embargo, entre el 6 y el 20 % presentarán, al menos, una recurrencia esporádica⁶⁴, pudiendo llegar esta estimación al 50 %⁷¹. En el presente estudio, la revisión retrolectiva de 45 meses, de enero de 2014 a octubre de 2018, mostró que 79/158 (50 %) mujeres, en edad reproductiva, con CVV tuvieron recurrencias y, de estas, 13/158 (8.23 %) tuvieron 4 o más episodios (figura 1).

Este hallazgo se relaciona con el seguimiento de 24 meses de 400 pacientes chinas con CVV confirmada por cultivo, donde 212/400 (53 %) tuvieron al menos una recurrencia y 36/400 (9 %) presentaron 4 o más recurrencias⁶⁵. Otro estudio prospectivo conducido en Sfax, Túnez, reportó que 49/71 (69 %) presentaron recurrencias durante los 24 meses de seguimiento⁶⁶. Las diferencias podrían deberse a la sensibilidad y especificidad de la microscopía óptica con respecto al cultivo como método diagnóstico, lo que pudo haber generado un diagnóstico insuficiente. En una revisión de estudios de 1966 a 2003, aproximadamente el 30 % de las mujeres sintomáticas que experimentan CVV permaneció sin diagnosticar después de una examen microscópico directo⁵¹.

8/158 (5.06 %) de las pacientes con CVV reunieron criterios de CVVR (tabla 1). Este valor se relaciona con el 6.1 % (14/231) del estudio tunecino, con el 8.5 % (49/576) de un estudio prospectivo griego⁷² y la prevalencia mundial estimada entre 5 y 8 % a través de un metanálisis de estudios de probabilidad acumulada¹¹.

La edad media en el presente estudio fue de 29 (RIC 26 a 32) años (tabla 1). Este rango de edad coincide con el grupo con mayor prevalencia a nivel mundial (25 a 34 años), donde se estima que existen aproximadamente 47 millones de mujeres afectadas¹¹. Diversos estudios epidemiológicos describen una mayor frecuencia de vulvovaginitis aguda por *Candida* spp. en mujeres en edad reproductiva (20–40) con respecto de aquellas que se aproximan a la menopausia^{4,21,47,48}. Esto puede explicarse por la influencia de la actividad sexual o por la mayor concentración hormonal durante esta edad⁷³.

Se presume que entre el 23 y el 49 % de todas las mujeres sufrirán al menos un episodio de CVV para los 50 años. Se calcula que entre el 4 % y el 13 % de las mujeres tendrán un periodo de un año en el que padezcan 4 o más episodios de CVV para cuando cumplan 50 años⁶⁴. En nuestro estudio, de las 13/158 (8.23 %) de las mujeres, 8 presentaron 4 episodios o más dentro de 12 meses de los 45 de seguimiento (5.06 %) (figura 2).

La media del número de eventos fue 9.25 (± 3.28 , IC 95 % 6.5 – 12) por paciente. En un estudio prospectivo de 24 meses de seguimiento realizado en 8 clínicas y hospitales italianos, la frecuencia de pacientes con CVVR fue de 10 % (77/767) y la media de episodios por paciente fue de 6.8 ± 2.7 ⁷⁴. Este resultado podría explicarse por la diferencia entre los periodos de análisis (45 vs 24 meses, respectivamente).

La periodicidad en nuestro estudio fue de 5.37 (± 1.58 , IC 95 % 4.01 – 6.66) meses. En el estudio chino, las recurrencias tuvieron un intervalo mínimo de 12 meses⁶⁵. No obstante, en el estudio tunecino, el tiempo promedio entre episodios recurrentes fue de 43.9 ± 23.1 y 79.9 ± 13.8 días, para el grupo con CVVR y el control, respectivamente⁶⁶. Junto con la discrepancia en la duración de los periodos analizados, es necesario revisar la periodicidad en los años diagnósticos (de más de 4 episodios) de las 8 pacientes incluidas en nuestro estudio (figura 2).

Como parámetro diagnóstico y de gravedad, se determinó la duración de los episodios por paciente. Estos tuvieron una media de 6.19 (± 2.93 , IC 95 % 5.51 – 6.87) días. Sin embargo, estos no se relacionaron con la edad de las pacientes (figura 4). Este resultado podría estar relacionado con la observación de que los signos y síntomas de la CVV típica (prurito vulvar, sensación de ardor y la leucorrea)

tienden a ser menos pronunciados en las pacientes con CVVR⁷⁵. Se necesitan estudios comparativos en nuestra población para aclarar este hallazgo.

Los síntomas cardinales de los episodios incluyen prurito vulvovaginal, irritación, dolor, dispareunia y flujo vaginal. Una descarga blanca no maloliente es sugerente de CVV pero inespecífica⁵¹. En el presente estudio, las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron prurito (en 66 eventos, 89.19 %), leucorrea grumosa adherida a la mucosa genital (en 55 eventos, 74.32 %), descarga vaginal anormal (en 38 eventos, 51.35 %), disuria (en 19 eventos, 25.68 %) y dispaurenia (en 10 eventos, 13.51 %). Estos signos y síntomas y sus proporciones concuerdan con lo reportado en la literatura mundial^{4,30,47,66,72}.

Ante los signos clínicos evocadores, el diagnóstico de CVV debe confirmarse mediante un examen micológico⁴⁷. Se utilizó la positividad del examen directo como criterio de inclusión (tabla 1). No obstante, la identificación de las especies se basa únicamente en los cultivos positivos y, en este estudio, un único caso (12.5 %) fue documentado. Aunque se encontró a *C. albicans* como la especie reportada, se necesitan ensayos adicionales que relacionen el diagnóstico etiológico con la CVVR y sus características clínicas y epidemiológicas en nuestro país^{8,10}.

La presencia del DIU (en 13 eventos, 17.57 %) y la antibioticoterapia menor a 3 meses (en 8 eventos, 10.81 %) fueron los principales factores de riesgo reconocibles encontrados. Adicionalmente, una paciente (12.5 %) era obesa y diabética (tabla 1). El uso del DIU se relaciona con un aumento en el riesgo de infección, posiblemente por la alta capacidad de la levadura para producir biopelículas sobre el dispositivo que podrían actuar como un sitio de colonización⁷⁶.

Las pacientes con antecedentes de uso de antibióticos son más propensas a desarrollar CVV. Se ha demostrado que el uso de antibióticos es un factor de riesgo a corto plazo para la CVV, ya sea como primer episodio o en forma de recurrencia. También se ha determinado que la duración del uso de antibióticos está directamente relacionada con una mayor prevalencia de infección vaginal por *Candida* spp. Presumiblemente, los antibióticos suprimen la población bacteriana normal y permiten la colonización de la mucosa genital por levaduras⁷⁷.

Las mujeres diabéticas son significativamente más propensas a desarrollar vaginitis por hongos que las no diabéticas. La glucosa puede estimular el desarrollo de la levadura e incluso promover el cambio a una etapa más virulenta⁷⁸. Con todo, el presente estudio es de tipo descriptivo y, por lo tanto, no se analizaron estas condiciones como factores de riesgo en la población estudiada.

El tratamiento más frecuentemente utilizado fue la nistatina (35 episodios, 47.3 %), la cual, solo está disponible en su presentación tópica. Los azoles completaron el resto de los esquemas antifúngicos (tabla 1). De acuerdo con la revisión de las historias clínicas, sola una paciente (12.5 %) fue diagnosticada como CVVR, pese a que en este estudio se identificaron 7 más (figura 2). No obstante, ninguna paciente recibió el tratamiento recomendado para esta forma de complicación^{16,21,45,47}.

La falta de un diagnóstico y manejo apropiado afecta significativamente la calidad de vida las pacientes. Algunas mujeres sienten una necesidad constante de rascarse, lo que les dificulta ocultar su condición en situaciones públicas; los síntomas pueden hacer que la mujer se sienta sucia, con prurito, avergonzada y, a menudo, expresan su renuencia a tener relaciones sexuales con sus parejas⁷⁹. Es prioritario dirigir estudios que analicen el grado de conocimiento de esta complicación entre médicos de atención primaria.

9. CONCLUSIONES

Los casos de candidiasis vulvovaginal recurrente en mujeres adultas en edad reproductiva de la UMR IMSS de la localidad de Cuatexmola, municipio de Ixtacamaxtitlán, Puebla, durante el periodo de enero de 2014 a octubre de 2018 fueron, al menos, tan frecuentes como lo estimado a nivel mundial.

El número de episodios de CVV presentados en cada mujer adulta en edad reproductiva con diagnóstico de CVVR mostró una distribución en concordancia con estudios de similares características.

La duración de los episodios de CVV no mostró relación con la edad de las pacientes, por lo que no representó un parámetro de gravedad de la enfermedad en las mujeres con CVVR.

La periodicidad de los episodios de CVV presentados en mujeres adultas en edad reproductiva tradujo una media de 2.5 episodios por año, un parámetro que muestra que los episodios de CVVR se limitan a periodos de un año a intervalos irregulares.

10. REFERENCIAS

1. Sobel, J. D. Vulvovaginal candidosis. *Lancet* **369**, 1961–1971 (2007).
2. Leng, J. J. [Vulvo-vaginal mycoses]. *Rev. Fr. Gynecol. Obstet.* **84**, 263-4; discussion 265-7 (1989).
3. Sobel, J. D. Pathogenesis and treatment of recurrent vulvovaginal candidiasis. *Clin. Infect. Dis.* **14 Suppl 1**, S148-53 (1992).
4. Gonçalves, B. *et al.* Vulvovaginal candidiasis: Epidemiology, microbiology and risk factors. *Crit. Rev. Microbiol.* **42**, 905–927 (2016).
5. Nguyen, Y., Lee, A. & Fischer, G. Quality of life in patients with chronic vulvovaginal candidiasis: A before and after study on the impact of oral fluconazole therapy. *Australas. J. Dermatol.* **58**, e176–e181 (2017).
6. Salud, S. de. *Anuario de Morbilidad de 2017.* (2017).
7. Uribarren-Berrueta, T. del N. J., Pineda-Murillo, J., Cortés-Figueroa, A. Á. & Castañón Olivares, L. R. Candidosis vaginal. Segunda parte: diagnóstico, tratamiento y situación de algunos países latinoamericanos. *Rev. Médica Risaralda* **23**, (2017).
8. Reyes-Montes, M. del R., Duarte-Escalante, E., Martínez-Herrera, E., Acosta-Altamirano, G. & Frías-De León, M. G. Current status of the etiology of candidiasis in Mexico. *Rev. Iberoam. Micol.* **34**, 203–210 (2017).
9. Sánchez-Hernández JA, Rivera-Tapia JA, Coyotécatl-García LL, M.-L. E. Incidencia de *Candida albicans* en pacientes estudiadas en la Ciudad de Puebla, México. *Acta Cient Estud* **7**, 191–195 (2009).

10. Buitrón García, R. *et al.* [Correlation between clinical characteristics and mycological tests in the vulvovaginitis by Candida]. *Ginecol. Obstet. Mex.* **75**, 68–72 (2007).
11. Denning, D. W., Kneale, M., Sobel, J. D. & Rautemaa-Richardson, R. Global burden of recurrent vulvovaginal candidiasis: a systematic review. *Lancet Infect. Dis.* **18**, e339–e347 (2018).
12. Achkar, J. M. & Fries, B. C. Candida Infections of the Genitourinary Tract. *Clin. Microbiol. Rev.* **23**, 253–273 (2010).
13. Martínez, R. C. R. *et al.* Improved treatment of vulvovaginal candidiasis with fluconazole plus probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 and *Lactobacillus reuteri* RC-14. *Lett. Appl. Microbiol.* **48**, 269–274 (2009).
14. Perea, E. J. Infecciones del aparato genital femenino: vaginitis, vaginosis y cervicitis. *Med. - Programa Form. Médica Contin. Acreditado* **10**, 3910–3914 (2010).
15. Hurley, R. & De Louvois, J. Candida vaginitis. *Postgrad. Med. J.* **55**, 645–7 (1979).
16. Workowski, K. A., Bolan, G. A. & Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR. Recomm. reports Morb. Mortal. Wkly. report. Recomm. reports* **64**, 1–137 (2015).
17. Cassone, A. Fungal vaccines: real progress from real challenges. *Lancet Infect. Dis.* **8**, 114–124 (2008).
18. McCormack, W. M., Zinner, S. H. & McCormack, W. M. The incidence of genitourinary infections in a cohort of healthy women. *Sex. Transm. Dis.* **21**, 63–4
19. Foxman, B., Muraglia, R., Dietz, J.-P., Sobel, J. D. & Wagner, J. Prevalence of Recurrent Vulvovaginal Candidiasis in 5 European Countries and the United States. *J. Low. Genit. Tract Dis.* **17**, 340–345 (2013).
20. Solís-Arias, M. P. *et al.* [Vaginal colonization by Candida spp. Frequency and description of the species isolated in asymptomatic women]. *Ginecol. Obstet. Mex.* **82**, 1–8 (2014).
21. Miró, M. S. *et al.* Candidiasis vulvovaginal: una antigua enfermedad con nuevos

- desafíos. *Rev. Iberoam. Micol.* **34**, 65–71 (2017).
22. Nyirjesy, P. & Sobel, J. D. Genital Mycotic Infections in Patients With Diabetes. *Postgrad. Med.* **125**, 33–46 (2013).
 23. Guzel, A. B., Ilkit, M., Burgut, R., Urunsak, İ. F. & Ozgunen, F. T. An Evaluation of Risk Factors in Pregnant Women with Candida Vaginitis and the Diagnostic Value of Simultaneous Vaginal and Rectal Sampling. *Mycopathologia* **172**, 25–36 (2011).
 24. Alves, C. T. *et al.* Effect of progesterone on Candida albicans vaginal pathogenicity. *Int. J. Med. Microbiol.* **304**, 1011–1017 (2014).
 25. Donders, G. G. G., Mertens, I., Bellen, G. & Pelckmans, S. Self-elimination of risk factors for recurrent vaginal candidosis. *Mycoses* **54**, 39–45 (2011).
 26. Janković, S. *et al.* Risk factors for recurrent vulvovaginal candidiasis. *Vojnosanit. Pregl.* **67**, 819–24 (2010).
 27. Lisboa, C. *et al.* Candida balanitis: risk factors. *J. Eur. Acad. Dermatology Venereol.* **24**, 820–826 (2009).
 28. Reed, B. D., Zazove, P., Pierson, C. L., Gorenflo, D. W. & Horrocks, J. Candida Transmission and Sexual Behaviors as Risks for a Repeat Episode of Candida Vulvovaginitis. *J. Women's Heal.* **12**, 979–989 (2003).
 29. Schauer, F. & Hanschke, R. [Taxonomy and ecology of the genus Candida]. *Mycoses* **42 Suppl 1**, 12–21 (1999).
 30. Mendes Giannini, M. J. S., Bernardi, T., Scorzoni, L., Fusco-Almeida, A. M. & Sardi, J. C. O. Candida species: current epidemiology, pathogenicity, biofilm formation, natural antifungal products and new therapeutic options. *J. Med. Microbiol.* **62**, 10–24 (2013).
 31. Pujol, C. *et al.* The Closely Related Species Candida albicans and Candida dubliniensis Can Mate. *Eukaryot. Cell* **3**, 1015–1027 (2004).
 32. Babić, M. & Hukić, M. Candida Albicans and Non-Albicans Species as Etiological Agent of Vaginitis in Pregnant and Non-Pregnant Women. *Bosn. J. Basic Med. Sci.* **10**, 89 (2010).
 33. Horowitz, B. J., Giaquinta, D. & Ito, S. Evolving pathogens in vulvovaginal candidiasis: implications for patient care. *J. Clin. Pharmacol.* **32**, 248–55

- (1992).
34. Bertholf, M. E. & Stafford, M. J. Colonization of *Candida albicans* in vagina, rectum, and mouth. *J. Fam. Pract.* **16**, 919–24 (1983).
 35. Modrzewska, B. & Kurnatowski, P. Selected pathogenic characteristics of fungi from the genus *Candida*. *Ann. Parasitol.* **59**, 57–66 (2013).
 36. Martin Lopez, J. E. Candidiasis (vulvovaginal). *BMJ Clin. Evid.* **2015**, (2015).
 37. Yano, J., Noverr, M. C. & Fidel, P. L. Vaginal Heparan Sulfate Linked to Neutrophil Dysfunction in the Acute Inflammatory Response Associated with Experimental Vulvovaginal Candidiasis. *MBio* **8**, (2017).
 38. Borges, S., Silva, J. & Teixeira, P. The role of lactobacilli and probiotics in maintaining vaginal health. *Arch. Gynecol. Obstet.* **289**, 479–489 (2014).
 39. Lee, S. K., Kim, C. J., Kim, D.-J. & Kang, J. Immune Cells in the Female Reproductive Tract. *Immune Netw.* **15**, 16 (2015).
 40. Weissenbacher, T. M. *et al.* Relationship between recurrent vulvovaginal candidosis and immune mediators in vaginal fluid. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* **144**, 59–63 (2009).
 41. Lev-Sagie, A. *et al.* Polymorphism in a gene coding for the inflammasome component NALP3 and recurrent vulvovaginal candidiasis in women with vulvar vestibulitis syndrome. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **200**, 303.e1-303.e6 (2009).
 42. Rosentul, D. C. *et al.* Gene polymorphisms in pattern recognition receptors and susceptibility to idiopathic recurrent vulvovaginal candidiasis. *Front. Microbiol.* **5**, (2014).
 43. Serván-Mori, E., Leyva-Flores, R., Heredia-Pi, I. & García-Cerde, R. [Sexually transmitted infections: profile of care in border areas of Central America (2007-2010)]. *Salud Publica Mex.* **55 Suppl 1**, S47-57 (2013).
 44. Nyirjesy, P. Vulvovaginal Candidiasis and Bacterial Vaginosis. *Infect. Dis. Clin. North Am.* **22**, 637–652 (2008).
 45. Pappas, P. G. *et al.* Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin. Infect. Dis.* civ933 (2015). doi:10.1093/cid/civ933
 46. Belayneh, M., Sehn, E. & Korownyk, C. Recurrent vulvovaginal candidiasis.

- Can. Fam. Physician* **63**, 455 (2017).
47. Sobel, J. D. Recurrent vulvovaginal candidiasis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **214**, 15–21 (2016).
 48. Hong, E., Dixit, S., Fidel, P. L., Bradford, J. & Fischer, G. Vulvovaginal Candidiasis as a Chronic Disease. *J. Low. Genit. Tract Dis.* **18**, 31–38 (2014).
 49. Singh, R. H. *et al.* The role of physical examination in diagnosing common causes of vaginitis: a prospective study. *Sex. Transm. Infect.* **89**, 185–190 (2013).
 50. Eckert, L. O. *et al.* Vulvovaginal candidiasis: clinical manifestations, risk factors, management algorithm. *Obstet. Gynecol.* **92**, 757–65 (1998).
 51. Anderson, M. R. Evaluation of Vaginal Complaints. *JAMA* **291**, 1368 (2004).
 52. Andrioli, J. L. *et al.* [Frequency of yeasts in vaginal fluid of women with and without clinical suspicion of vulvovaginal candidiasis]. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* **31**, 300–4 (2009).
 53. Pfaller, M. A., Houston, A. & Coffmann, S. Application of CHROMagar Candida for rapid screening of clinical specimens for *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida krusei*, and *Candida (Torulopsis) glabrata*. *J. Clin. Microbiol.* **34**, 58–61 (1996).
 54. Romeo, O. & Criseo, G. *Candida africana* and its closest relatives. *Mycoses* **54**, 475–486 (2011).
 55. Roberts, C. L., Rickard, K., Kotsiou, G. & Morris, J. M. Treatment of asymptomatic vaginal candidiasis in pregnancy to prevent preterm birth: an open-label pilot randomized controlled trial. *BMC Pregnancy Childbirth* **11**, 18 (2011).
 56. Kaplan, B., Rabinerson, D. & Gibor, Y. Single-dose systemic oral fluconazole for the treatment of vaginal candidiasis. *Int. J. Gynecol. Obstet.* **57**, 281–286 (1997).
 57. Xie, H. Y. *et al.* Probiotics for vulvovaginal candidiasis in non-pregnant women. *Cochrane Database Syst. Rev.* (2017). doi:10.1002/14651858.CD010496.pub2
 58. Shihadeh, A. S. & Nawafleh, A. N. The value of treating the male partner in vaginal candidiasis. *Saudi Med. J.* **21**, 1065–7 (2000).

59. Fong, I. W. The value of prophylactic (monthly) clotrimazole versus empiric self-treatment in recurrent vaginal candidiasis. *Genitourin. Med.* **70**, 124–6 (1994).
60. Foxman, B., Barlow, R., D'Arcy, H., Gillespie, B. & Sobel, J. D. Candida vaginitis: self-reported incidence and associated costs. *Sex. Transm. Dis.* **27**, 230–5 (2000).
61. Sobel, J. D. Vaginal infections in adult women. *Med. Clin. North Am.* **74**, 1573–602 (1990).
62. Rathod, S. D. & Buffler, P. A. Highly-cited estimates of the cumulative incidence and recurrence of vulvovaginal candidiasis are inadequately documented. *BMC Womens. Health* **14**, 43 (2014).
63. Ferris, D. G. *et al.* Over-the-counter antifungal drug misuse associated with patient-diagnosed vulvovaginal candidiasis. *Obstet. Gynecol.* **99**, 419–25 (2002).
64. Blostein, F., Levin-Sparenberg, E., Wagner, J. & Foxman, B. Recurrent vulvovaginal candidiasis. *Ann. Epidemiol.* **27**, 575–582.e3 (2017).
65. Yue, X., Chen, P., Tang, Y., Wu, X. & Hu, Z. The dynamic changes of vaginal microecosystem in patients with recurrent vulvovaginal candidiasis: a retrospective study of 800 patients. *Arch. Gynecol. Obstet.* **292**, 1285–1294 (2015).
66. Amouri, I. *et al.* Epidemiological survey of vulvovaginal candidosis in Sfax, Tunisia. *Mycoses* **54**, e499–e505 (2011).
67. Richter, S. S. *et al.* Antifungal Susceptibilities of Candida Species Causing Vulvovaginitis and Epidemiology of Recurrent Cases. *J. Clin. Microbiol.* **43**, 2155–2162 (2005).
68. Mendling, W. Guideline: Vulvovaginal Candidosis (AWMF 015/072), S2k (excluding chronic mucocutaneous candidosis). *Mycoses* **58**, 1–15 (2015).
69. Davies, S., Johnson, E. & White, D. How to treat persistent vaginal yeast infection due to species other than Candida albicans: Table 1. *Sex. Transm. Infect.* **89**, 165–166 (2013).
70. IMSS-PROSPERA. *Diagnóstico situacional y plan de trabajo.* (2015).
71. Sobel, J. D. & Sobel, R. Current treatment options for vulvovaginal candidiasis

- caused by azole-resistant *Candida* species. *Expert Opin. Pharmacother.* **19**, 971–977 (2018).
72. Grigoriou, O. *et al.* Prevalence of clinical vaginal candidiasis in a university hospital and possible risk factors. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* **126**, 121–125 (2006).
 73. Mtibaa, L. *et al.* Vulvovaginal candidiasis: Etiology, symptomatology and risk factors. *J. Mycol. Med.* **27**, 153–158 (2017).
 74. Corsello, S. *et al.* An epidemiological survey of vulvovaginal candidiasis in Italy. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* **110**, 66–72 (2003).
 75. Sobel, J. D. Vulvovaginitis. When *Candida* becomes a problem. *Dermatol. Clin.* **16**, 763–8, xii (1998).
 76. Chassot, F. *et al.* Can intrauterine contraceptive devices be a *Candida albicans* reservoir? *Contraception* **77**, 355–359 (2008).
 77. Spinillo, A., Capuzzo, E., Acciano, S., De Santolo, A. & Zara, F. Effect of antibiotic use on the prevalence of symptomatic vulvovaginal candidiasis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **180**, 14–7 (1999).
 78. Sobel, J. D. Pathogenesis of *Candida* vulvovaginitis. *Curr. Top. Med. Mycol.* **3**, 86–108 (1989).
 79. Powell, K. Vaginal thrush: quality of life and treatments. *Br. J. Nurs.* **19**, 1106–1111 (2010).

11. ANEXOS

11.1. DEFINICIONES OPERACIONALES

- 11.1.1. Candidiasis vulvovaginal recurrente (episodio): Manifestaciones clínicas de vulvovaginitis aguda en presencia de una mono infección por *Candida* spp. confirmada por microscopía y/o cultivo¹.
- 11.1.2. Edad: Número de años cumplidos al momento del diagnóstico de la CVVR.
- 11.1.3. Número de episodios: Número de eventos totales de candidiasis vulvovaginal recurrente durante el periodo de enero de 2014 a octubre de 2018.
- 11.1.4. Duración: Periodo de tiempo, medido en días, con presencia de las manifestaciones clínicas de candidiasis vulvovaginal.
- 11.1.5. Frecuencia de episodios: Número de eventos de candidiasis vulvovaginal recurrente durante el lapso de un año.
- 11.1.6. Periodicidad de episodios: Intervalo de tiempo promedio, medido en meses, entre los episodios de candidiasis vulvovaginal recurrente de una misma paciente.

11.2. DEFINICIONES CONCEPTUALES

- 11.2.1. Candidiasis vulvovaginal recurrente (episodio): La CCVR se define como la presencia de al menos cuatro episodios al año, sintomáticos y documentados, con resolución de los síntomas entre los episodios.
- 11.2.2. Edad: Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo.
- 11.2.3. Número de episodios: El total de infecciones vulvovaginales agudas, donde el agente etiológico es *Candida* spp., durante la vida de la paciente.
- 11.2.4. Duración de episodios: El tiempo promedio en que las manifestaciones clínicas por la infección vulvovaginal por *Candida* spp. son referidas por la paciente, o están presentes en la exploración ginecológica.
- 11.2.5. Frecuencia de episodios: El número de infecciones vulvovaginales agudas de una paciente, donde el agente etiológico es *Candida* spp., durante un periodo de tiempo determinado.
- 11.2.6. Periodicidad de episodios: La duración media del periodo asintomático entre infecciones vulvovaginales agudas de una paciente, donde el agente etiológico es *Candida* spp.

11.3. FORMATOS DE CAPTURA DE DATOS

Afiliación: _____ Núm. de control: _____
Ocupación: _____ Edad: _____ Peso: _____ Talla: _____
Fecha: _____ Menarca: _____ Telarca: _____ Pubarca: _____
IVSA: _____ NPP: _____ MPF (tipo y fecha de aplicación): _____
FUM: _____ Ritmo: _____ G: _____ P: _____ A: _____
DOCaCu: _____ DOCaMama: _____
Factores de riesgo: _____

Número de CVV: _____ Síntomas: _____
Tratamiento (medicamento y posología): _____
Fecha: _____ duración: _____

Número de CVV: ____ Síntomas: _____

Tratamiento (medicamento y posología): _____

Fecha: _____ duración: _____

Número de CVV: ____ Síntomas: _____

Tratamiento (medicamento y posología): _____

Fecha: _____ duración: _____

Número de CVV: ____ Síntomas: _____

Tratamiento (medicamento y posología): _____

Fecha: _____ duración: _____

Número de CVV: ____ Síntomas: _____

Tratamiento (medicamento y posología): _____

Fecha: _____ duración: _____

Número de CVV: ____ Síntomas: _____

Tratamiento (medicamento y posología): _____

Fecha: _____ duración: _____

Número de CVV: ____ Síntomas: _____

Tratamiento (medicamento y posología): _____

Fecha: _____ duración: _____

Número de CVV: ____ Síntomas: _____

Tratamiento (medicamento y posología): _____

Fecha: _____ duración: _____

Número de CVV: ____ Síntomas: _____

Tratamiento (medicamento y posología): _____

