



Candidiasis vulvovaginal recurrente

Recurrent vulvovaginal candidiasis



¹**Dra. Fernanda Ugalde González**

Investigadora independiente, San José, Costa Rica

<https://orcid.org/0000-0003-0172-3940>

²**Dr. Héctor Rivera Gutiérrez**

Investigador independiente, San José, Costa Rica

<https://orcid.org/0000-0002-0350-8681>

³**Dra. María José Durán Méndez**

Investigadora independiente, San José, Costa Rica

<https://orcid.org/0000-0001-6024-0864>

Recibido
25/07/2021

Corregido
10/08/2021

Aceptado
20/08/2021

RESUMEN

La candidiasis vulvovaginal se presenta de manera frecuente en la vida de las mujeres, incluso se ha llegado a estimar que un 75% presentaran al menos un episodio en su vida. Se presenta sobre todo en mujeres en edad reproductiva, sin ser esta una infección de transmisión sexual, sin embargo, siempre debe realizarse un diagnóstico diferencial con otras patologías que sí son transmisibles por la vía sexual.

Para realizar un correcto diagnóstico es importante apoyarse tanto en la clínica como en otras herramientas como lo son: los hallazgos clínicos, el examen directo en fresco, tinción de gram o cultivo del flujo vaginal. Existen hallazgos clínicos específicos, dentro de estos destaca el prurito vulgar, también se puede presentar eritema e irritación vaginal, secreción vaginal característica la cual generalmente es descrita como un flujo grumoso blanquecino sin olor, disuria e incluso dispareunia. Sin embargo, es importante confirmar con análisis microbiológico, lo cual permite un diagnóstico más certero, en algunos casos se logra identificar el microorganismo causal específico y la respectiva sensibilidad del mismo hacia los antifúngicos, lo cual permite disminuir las resistencias que son causadas por el uso inadecuado de estos medicamentos.

La infección recurrente es definida como la presentación de al menos cuatro episodios en un año, lamentablemente hasta el momento no se cuenta con tratamientos efectivos para erradicar por completo las recurrencias. Si bien es cierto existen terapias supresoras permiten evitar infecciones durante el periodo de uso, sin embargo, no es curativo y posterior a finalizar el mismo, se pueden presentar nuevamente los episodios recurrentes, lo cual llega a repercutir



directamente en la calidad de vida de las mujeres, ya que afecta la salud en todas sus esferas: física, mental, social y de ahí la importancia de un diagnóstico y abordaje correcto.

PALABRAS CLAVE: candidiasis vulvovaginal recurrente; leucorrea; antifúngicos.

ABSTRACT

Vulvovaginal candidiasis occurs frequently in women. In recent studies they have estimated that 75% of women will present at least one episode in their lifetime, with most of the cases accruing during the women's reproductive age. Vulvovaginal candidiasis is not a sexually transmitted disease/infection however, a differential diagnosis should always be made with other pathologies which are sexually transmitted, such as bacterial vaginosis and trichomoniasis.

To make a correct diagnosis, it is important to rely on clinical findings during the physical exam, but it is also important to use other tools such as: direct fresh examination, gram stain or vaginal discharge culture. Of the clinical findings, the most common are vulvar pruritus, erythema and vaginal irritation may also occur, characteristic vaginal discharge which is generally described as an odorless whitish lumpy discharge, dysuria and even dyspareunia. After conducting the physical exam, it is important to confirm with microbiological analysis, which allows an accurate diagnosis. In some cases, it is possible to identify the specific causative microorganism and its respective sensitivity towards antifungal agents, which allows to reduce the resistance that is caused by inappropriate use of these medications.

The recurrence of this infection is defined as the at least four episodes in a year, which causes great discomfort in many women. Unfortunately, there are no treatments that would completely eradicate recurrences. There are suppressive therapies like the administration of fluconazole on weekly basis for six months which greatly helps prevent infections during this period, but it is not a curative treatment. With the cessation of the treatments, the episodes can occur again, which causes a direct impact on women's quality of life since it affects health in all its aspects: physical, mental, and social because of that it's important to have a clear diagnosis and adequate treatment approach.

KEYWORDS: recurrent vulvovaginal candidiasis; leukorrhea; antifungal agent.

¹Médica general, graduada de la Universidad de Ciencias Médicas (UCIMED). Cód. [MED16501](#). Correo: fernandaug@hotmail.com

²Médico general, graduado de la Universidad de Ciencias Médicas (UCIMED). Cód. [MED16620](#). Correo: dr.riverah@gmail.com

³Médica general, graduada de la Universidad de Ciencias Médicas (UCIMED). Cód. [MED16654](#). Correo: duranmendezmi@gmail.com

INTRODUCCIÓN

La candidiasis vulvovaginal es un problema de salud muy común en todo el mundo, se estima que al menos un 75% de las mujeres sufrirán un episodio de candidiasis en sus vidas, y al menos un 50% sufrirá más de un episodio (1,2).

Se considera una de las principales causas de prurito, eritema y secreción vaginal tipo leucorrea y en ocasiones también provoca dispareunia y disuria. Cabe destacar que no es una infección de transmisión sexual (1). Esta infección suele presentarse de mayor manera en mujeres en edad reproductiva, incluso se ha documentado en diversos reportes que la fertilidad es uno de los

principales factores que influyen en el desarrollo de candidiasis (2). Es poco común que se presente en mujeres en edad postmenopáusicas (a menos que se encuentre en terapia de reemplazo hormonal con estrógenos exógenos) y en edades prepuberales (1).

La “Centers For Disease Control and Prevention” o CDC por sus siglas en inglés, han clasificado a la candidiasis vulvovaginal en formas complicada y no complicada. La forma no complicada suele presentarse con sintomatología de leve a moderada, en su mayoría causada por *Candida albicans* (*C. albicans*) y en la mayoría de los casos en mujeres sin algún grado de inmunosupresión; Por otro lado, las formas complicadas se presentan entre 10% y 20% de las mujeres y abarca infecciones con recurrencia frecuente o con sintomatología más grave, estas infecciones suelen incluir las causadas por especies de *Candida* no *albicans* o aquellas que se presentan en mujeres inmunodeprimidas (8).

Se considera candidiasis vulvovaginal recurrente cuando la mujer ha tenido al menos 4 episodios de infecciones en un año y que estos episodios hayan sido identificados por cultivos microbiológicos positivos (3,4).

Existen factores de riesgo para padecer infecciones recurrentes, entre estos: genéticos, diabetes mellitus, uso de antibióticos, inmunosupresión, niveles elevados de estrógenos (1). Se ha estudiado una relación con el uso de anticonceptivos orales en donde las mujeres que los utilizan suelen tener más recurrencias (3).

Otros factores a tomar en consideración son: el nivel de educación, historia de infecciones de transmisión sexual, el tipo de ropa interior ya que es si es ropa sintética y muy ajustada esto causa un aumento de la temperatura local así como la humedad lo cual propicia

un ambiente apropiado para la colonización de estos microorganismos, higiene personal y los tipos de productos asociados para mantener esta higiene, ya que dependiendo de los productos utilizados pueden provocar hipersensibilidad o reacciones alérgicas locales que predisponen a colonización por hongos (3).

Cuando se presentan episodios sintomáticos, pueden ser aliviados con una terapia antifúngica, sin embargo, esto suele ser temporal, ya que, una vez finalizado el tratamiento, se pueden presentar infecciones nuevamente, y hasta el momento no se ha estudiado ningún tratamiento efectivo a largo plazo para prevenir las recurrencias (4).

Es importante destacar que un análisis microbiológico es esencial para confirmar el diagnóstico de candidiasis vulvovaginal, ya sea simple, complicada o recurrente. Aislar la especie y determinar la sensibilidad a los agentes antifúngicos es de suma importancia, ya que actualmente se ha encontrado en ciertos aislamientos, resistencia a fluconazol e itraconazol esto debido a que muchas mujeres reciben tratamiento sin confirmación microbiológica; además, son medicamentos que se consiguen de venta libre y también debido al uso inadecuado como lo es utilizar bajas dosis de medicamento por un periodo muy corto de tratamiento (2). Por lo que es necesario realizar un diagnóstico adecuado, así como siempre ser valorado por un profesional, con el fin de lograr un mejor manejo médico y de esta manera prevenir resistencias antifúngicas.

También, se ha documentado que la candidiasis vulvovaginal recurrente causa un efecto negativo en la percepción de las mujeres sobre sí mismas, en la vida social e incluso en el desempeño laboral y productividad, afecta la salud tanto física

como mental y se ha encontrado que puede causar trastornos psiquiátricos tales como ansiedad e incluso depresión en las mujeres que han padecido de múltiples infecciones recurrentes (3,4).

Debido a la influencia de la candidiasis vulvovaginal recurrente en la calidad de vida de las mujeres, se considera que las personas que cursan con este padecimiento a repetición deberían recibir mayor apoyo y asesoramiento inclusive, considerar establecer equipos multidisciplinarios para su tratamiento. Es por esto, que esta patología requiere ser abordada de manera integral, incluyendo de ser posible terapia psicológica con el fin de brindar el mejor manejo posible (4).

MÉTODO

Para el presente artículo de revisión bibliográfica, se llevó a cabo la recolección de artículos, así como un libro de texto oficial, para ello se utilizó la base de datos de Scielo, PubMed, Google Scholar, UpToDate, el libro de texto oficial "Williams Ginecología" y un trabajo de tesis. Se emplearon palabras y frases claves "infecciones genitales", "vulvovaginitis", "candidiasis vulvovaginal", "recurrencia", y se seleccionaron un total de 15 artículos en idioma inglés y español, se seleccionaron los que tuvieran una antigüedad menor a cinco años.

EPIDEMIOLOGÍA

En el mundo se ha estimado que aproximadamente 138 millones de mujeres son afectadas anualmente por la candidiasis vulvovaginal recurrente y un aproximado de 492 millones de mujeres a lo largo de su vida (9).

En la mayoría de las mujeres que sufren de esta recurrencia, se estima que la mayoría lo viven por un periodo de 1 a 2 años, sin embargo, gran cantidad de mujeres llegan a experimentar esta sintomatología hasta por 5 años o más (9).

ETIOLOGÍA

Se han identificado diversos agentes causantes de candidiasis vulvovaginal recurrente, entre estos el más importante *C. albicans*, el cual se considera responsable del 80-92% de episodios, el otro porcentaje es causado por *Candida glabrata* (*C. glabrata*), así como otras especies de cándida no albicans de las cuales se ha notado un aumento en la frecuencia de infecciones causadas por estas especies no albicans, se cree que esto es debido al uso excesivo de medicamentos de venta libre, uso de ciclos muy cortos de fármacos antimicóticos (1).

Dentro de las otras especies se han identificado: *Candida krusei*, *Candida parapsilosis complex*, *Candida tropicalis* (*C. tropicalis*), *Candida guilliermondii* y *Saccharomyces cerevisiae*. Además, se ha aislado *Candida africana* en casos de candidiasis en África y en algunos países de Europa (2).

Muchos factores se han asociado a la candidiasis vulvovaginal recurrente, entre ellos mecanismos de modulación del sistema inmune, así como condiciones inmunocomprometentes como lo son: diabetes mellitus, VIH, uso de esteroides, terapia de reemplazo hormonal, antibioticoterapia; además, se ha visto asociado ciertos factores genéticos y hereditarios, así como conductas asociadas al comportamiento de la mujer (uso de anticonceptivos, frecuencia de las relaciones sexuales, practica del sexo oral) (9).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La candidiasis vulvovaginal como se mencionó anteriormente puede causar infección aguda, recurrente o crónica. La primera se caracteriza por presentar prurito, dolor vaginal, ardor vulvar, disuria e incluso dispareunia. Además, al examen físico se puede evidenciar eritema y edema vulvar, lesiones pápulo - pustulosas, placas amarillentas - blanquecinas en las paredes de la vagina y cuello uterino, así como descarga vaginal la cual puede ser acuosa o grumosa. Cabe destacar que esta sintomatología suele exacerbarse una semana previa a cursar con la menstruación y suele mejorar durante el período menstrual.

Las infecciones crónicas o recurrentes suelen cursar con manifestaciones similares las cuales exacerban durante distintos momentos del mes y acorde a los cambios hormonales de la mujer, así como las prácticas que realiza. (6).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de candidiasis vulvovaginal se basa en la presencia de especies tipo *Candida* en el examen directo en fresco, tinción de Gram o cultivo del flujo vaginal de una mujer con hallazgos clínicos característicos (1).

Actualmente y dependiendo el lugar donde se realice el diagnóstico, así como la disponibilidad de recursos el diagnóstico suele guiarse por la sintomatología típica: el prurito vulvar (síntoma predominante), eritema e irritación en vagina, leucorrea de apariencia grumosa descrita como 'queso cottage', dispareunia y disuria, esta última se presenta cuando la micción alcanza zonas inflamadas de la vulva (5).

El examen directo en fresco se realiza observando a través de un microscopio las secreciones vaginales. El 80% de personas con candidiasis vulvovaginal presentan hallazgos microscópicos positivos (6). El examen microscópico con hidróxido de potasio (KOH) del flujo vaginal, revela hifas y esporas, a su vez esta solución puede causar lisis de leucocitos y hematíes lo que facilita la identificación del hongo. Sin embargo, cabe destacar que una preparación de KOH negativa no necesariamente descartará la infección (5,6). La microscopía también es útil para buscar células clave o tricomonas móviles, las cuales indican diagnósticos diferenciales de vaginosis y tricomoniasis respectivamente.

Por otra parte, mediante el cultivo, se logra la determinación morfológica, y el color de las colonias lo cual permite hacer el diagnóstico del organismo específico que está causando la patología. Se suele utilizar agar dextrosa Sabouraud (SDA) como medio de cultivo. Los resultados se obtienen aproximadamente en 24 a 72h (5-7).

Cabe destacar que el cultivo no es necesario si se observa en el microscopio levaduras, sin embargo, debe solicitarse en caso de que una mujer presente síntomas clásicos de candidiasis, pH vaginal normal y microscopía negativa (sin hongos, ni células clave, ni tricomonas). También debe solicitarse en caso de persistir con síntomas, ya que en algunos casos se presentan infecciones por especies no *albicans*, por ejemplo *C. glabrata* la cual no es fácil de reconocer en microscopía ya que no forma hifas, en ocasiones estas especies pueden ser resistentes a azoles (1).

De igual manera es útil medir el pH vaginal, en las secreciones vaginales normales de mujeres premenopáusicas el pH es de 4.0 a 4.5. Un pH elevado en una mujer

premenopáusica puede ser debido a vaginosis bacteriana (pH > 4.5) o tricomoniasis (pH 5 a 6), lo cual ayudaría a distinguir de una vulvovaginitis por *Candida* en la cual el pH se encuentra normal en la mayoría de los casos (6).

MECANISMOS DE RESISTENCIA

La formación de biofilm es un mecanismo altamente reconocido en especies de *Candida*, principalmente en *C. albicans* y se ha visto que la formación de este biofilm es de los principales mecanismos de resistencia y falla terapéutica a los antifúngicos ante los casos de candidiasis vaginal pero no así de la candidiasis vaginal recurrente en donde se ha visto que el tipo de especie predominante y los mecanismos de resistencia son distintos al de la candidiasis vaginal simple, sin embargo, es un campo que aún debe ser estudiado para lograr entender la poca respuesta a los antifúngicos en la candidiasis vaginal recurrente (10).

Gonçalves et al realizaron un estudio con cepas de *C. albicans* y *C. glabrata* en donde el efecto de las hormonas reproductivas sobre la proliferación de las especies de *Candida* y la capacidad de estas hormonas de modular los mecanismos de defensa del microorganismo así como la cantidad de cepas altamente virulentas que se puedan reproducir, se logró observar que la susceptibilidad reducida a los azoles así como el estrés oxidativo sugiere que las hormonas reproductivas pueden promover la sobrevivencia de las especies de *Candida* así como su adaptación al medio vaginal, se vio además, que la especie de *C. glabrata* la cual además fue aislada en varias de las infecciones recurrentes, tiene una mayor adaptación al estrés hormonal y gran capacidad de formación de biofilm ante las condiciones del medio vaginal, no así las

cepas de *C. albicans* que si presentaron una disminución en la capacidad de formación de biofilm ante los efectos de las hormonas reproductivas a nivel vaginal (11).

Múltiples estudios de cohorte han demostrado una alta susceptibilidad de candidiasis vulvovaginal recurrente en mujeres que presentan diversos polimorfismos genéticos, así como asociado a diversas etnias y fallos en la respuesta inmunológica, sin embargo, es un campo que aún debe ser estudiado con profundidad (12).

Se ha propuesto que ante infecciones recurrentes, ocurre una respuesta inmune mediada por células polimorfonucleares en donde bajo ciertas condiciones vaginales, las especies patógenas de *Candida* pasan de un estado comensal a un estado oportunista en donde este microorganismo expresa a través de sus hifas múltiples factores morfogénicos y virulentos lo cual ocasiona un fenómeno de quimiotaxis que recluta las células del sistema inmune y generan un estado de hiperinflamación a nivel de la mucosa vaginal; se cree que esta respuesta exagerada inflamatoria podría contribuir a la persistencia y recurrencia de infecciones por *Candida* spp., así como la resistencia de antifúngicos ante estas infecciones (12).

TRATAMIENTO

El tratamiento de la candidiasis vulvovaginal recurrente es complejo y es preciso en primer lugar aclarar que la recurrencia se asocia con la presencia vaginal de un reservorio de un patógeno fúngico el cual emerge para causar una recaída o también se puede presentar por una reinfección por una cepa idéntica (13).

La frecuencia de infecciones suele disminuir cuando se presenta un descenso de estímulo estrogénico, es decir, durante la

menopausia, sin embargo, mujeres que utilizan terapia de remplazo hormonal pueden continuar con ciertos episodios de infecciones, lo cual sugiere que la estimulación hormonal contribuye con las recurrencias (13).

La terapia de elección se basa en brindar fluconazol 150 mg vía oral de manera semanal por un periodo de seis meses, con el fin de brindar un tratamiento supresivo, durante este periodo, es poco común que se presenten episodios sintomáticos, sin embargo, esto no es curativo, ya que posterior a que finalice este tratamiento, se pueden presentar infecciones nuevamente (13). Por lo que muchas mujeres requieren otro periodo de terapia supresora y frecuentemente por periodos más prolongados (15).

Una alternativa de tratamiento en personas que no puedan utilizar fluconazol consiste en emplear clotrimazole 500 mg vía vaginal tópica. Sobre todo, en poblaciones especiales como lo son las mujeres embarazadas se recomienda imidazoles tópicos, debido a la asociación de fluconazol con malformaciones congénitas, específicamente la tetralogía de Fallot (14). Es importante brindar un tratamiento mixto, es decir fluconazol más clotrimazol, esto debido a que el uso de un solo antimicótico como monoterapia tiene un alto porcentaje de recurrencias debido a la baja eficacia, y se ha visto que al dar esta terapia combinada se reduce este porcentaje de recurrencias e incluso disminuyen la cantidad de consultas por esta causa (5). Sin embargo, el uso inadecuado de fluconazol ha causado en la actualidad un aumento de resistencias y ha provocado que ya no sea *C. albicans* la única especie que provoca esta enfermedad, sino que han proliferado otras especies como *C. glabrata*. También existen otras especies menos comunes como *Candida auris* y *C.*

tropicalis, para las cuales es necesario continuar investigando sobre posibles tratamientos, ya que generalmente muestran resistencias a antifúngicos convencionales (7). De igual manera se debe destacar que todos los medicamentos antifúngicos pueden provocar efectos secundarios, en este caso se considera que los efectos adversos son más marcados cuando la terapia se brinda de manera oral más que por la vía vaginal. Dentro de estos destacan: cefalea, escalofríos, rinorrea, fiebre, dolor abdominal, vómitos, diarreas, calambres pélvicos, dismenorrea, ardor vaginal, prurito e irritación (7).

La pareja masculina puede sufrir irritación en pene cuando su pareja cursa con candidiasis vulvovaginal; sin embargo, al no ser esta una enfermedad de transmisión sexual generalmente no es necesario tratar a ambos (14,15). Actualmente se encuentra en estudio el utilizar como medida de prevención en los hombres que cursen con datos clínicos de esta infección, con antifúngicos como ketoconazol, con el propósito de que no contagien a su pareja; sin embargo, estudios clínicos no han determinado que esta medida disminuya las recaídas en mujeres con candidiasis vaginal recurrente (7). De igual manera, este tratamiento produce hepatotoxicidad por lo cual no es apto utilizarlo en cualquier persona, tampoco por tiempos prolongados. Cabe destacar que las resistencias a fluconazol y a otros imidazoles han ido en aumento, por lo que han surgido alternativas de tratamiento como lo son los supositorios vaginales de nistatina o de ácido bórico 600 mg cada día, ambos durante 14 días. Por otro lado, también se ha considerado la posibilidad de brindar probióticos, ya que algunos estudios han indicado que las recurrencias por candidiasis pueden estar en relación con la ausencia de suficientes

especies de *Lactobacillus* spp. en la microbiota vaginal; sin embargo, es un tema que se encuentra en estudio y requiere de más investigación que determinen otras alternativas efectivas contra la candidiasis vaginal que mejoren la calidad de vida de las mujeres que sufren de estas infecciones (7,15).

CONCLUSIONES

La candidiasis vulvovaginal es una patología muy común, es experimentada por una gran mayoría de mujeres y se puede presentar de manera recurrente, lo cual lleva a ocasionar un impacto significativo de manera negativa en la calidad de vida y en los sistemas de salubridad. Provocan diversas molestias que pueden llegar a alterar la conducta de las personas que cursan con esta infección, ocasionando estrés físico y mental, así como trastornos psiquiátricos como lo son la depresión y la ansiedad.

Debido a las repercusiones que puede provocar esta infección es importante realizar un correcto diagnóstico. Existen parámetros clínicos específicos que definen la sospecha de esta enfermedad e inclusive en lugares con poca disponibilidad de recursos suele ser el único método diagnóstico lo cual ha provocado que se deje de lado la confirmación mediante laboratorio, probablemente con el fin de ahorrar tiempo y recursos económicos, sin embargo, la confirmación microbiológica debería ser parte de un buen manejo, con el propósito de brindar tratamiento dirigido, lo cual permita disminuir el abuso de fármacos y a su vez reducir las resistencias antimicrobianas ya que actualmente existen varios medicamentos antimicóticos de venta libre, los cuales pueden ser adquiridos sin la valoración de un profesional en medicina y por ende sin un adecuado diagnóstico

específico que confirme la existencia de una candidiasis, lo cual únicamente provoca mayores resistencias a los hongos y consecuentemente favorece la aparición de la enfermedad y sus mecanismos de resistencia.

De igual manera la confirmación mediante laboratorio permite identificar el agente etiológico específico, a pesar de que aún el principal agente es *C. albicans*, pero no se debe olvidar que en la actualidad han ido aumentando las infecciones por especies de *Candida* no *albicans* y las nuevas terapias deben ser enfocadas hacia estas especies emergentes.

Se debe brindar una atención multidisciplinaria a las mujeres que padecen de infecciones recurrentes con el fin de disminuir el impacto negativo que genera la misma sobre las diversas esferas de la vida de la mujer.

Se considera fundamental brindar educación sanitaria, en todos los grupos, sobre todo en los de alto riesgo, con el fin de informar sobre los factores que provocan la infección, las especies de *Candida* que lo ocasionan y de esta manera brindar el tratamiento más adecuado, lo cual contribuirá a prevenir y evitar complicaciones debido a esta enfermedad, y a su vez esto otorgará una mejor calidad de vida a las mujeres que sufren infecciones recurrentemente.

Los autores declaran no tener conflicto de interés.

REFERENCIAS

1. Sobell J, Mitchell C. *Candida* vulvovaginitis: Clinical manifestations and diagnosis [Internet]. Uptodate.com. 2020 [Citado 5 Mayo 2021]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/candida-vulvovaginitis-clinical-manifestations-and-diagnosis>
2. Arechavala A, Negroni R, Santiso G, Depardo R, Bonvehí P. Chronic recurrent vulvovaginitis is not

- only due to Candida. *Revista Iberoamericana de Micología*. 2021
3. Djohan V, Angora K, Vanga-Bosson A, Konaté A, Kassi K, Kiki-Barro P et al. Recurrent vulvovaginal candidiasis in Abidjan (Côte d'Ivoire): Aetiology and associated factors. *Journal de Mycologie Médicale*. 2019;29(2):127-131.
 4. Fukazawa E, Witkin S, Robial R, Vinagre J, Baracat E, Linhares I. Influence of recurrent vulvovaginal candidiasis on quality of life issues. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2019;300(3):647-650.
 5. Lastarria Ramirez J. Eficacia de la asociación de Fluconazol mas Clotrimazol comparado con solo Fluconazol o Clotrimazol en Candidiasis Vaginal. Hospital Eleazar Guzman Barron; 2018
 6. Pineda Murillo J, Cortes Figueroa A, Uribarren Berrueta T, Castellon Olivares L. Candidosis vaginal. Revisión de la literatura y situación de México y otros países latinoamericanos. *Rev Méd Risaralda*. 2021;23(1):38-44.
 7. Sánchez-Martín M, Pellón-Olmedo M, San-Miguel-Hernández Á, Pachón-Julián J, Rodríguez-Barbero E, Pastor-Martín M et al. Importancia clínica de la candidiasis con especial relevancia en la candidiasis vulvovaginal recurrente [Internet]. *Gacetamedicabilbao.eus*. 2019 [Citado el 5 de Mayo 2021]. Disponible en: <http://www.gacetamedicabilbao.eus/index.php/gacetamedicabilbao/article/view/706>
 8. Hoffman B, Schorge J, Halvorson L, Hamid C, Corton M, Schaffer J. *Williams Ginecología*. 4th ed. McGraw Hill Education; 2020.
 9. Lírio J, Giraldo P, Amaral R, Sarmiento A, Costa A, Gonçalves A. Antifungal (oral and vaginal) therapy for recurrent vulvovaginal candidiasis: a systematic review protocol. *BMJ Open*. 2019;9(5):e027489.
 10. Sherry L, Kean R, McKlound E, O'Donnell L, Metcalfe R, Jones B et al. Biofilms Formed by Isolates from Recurrent Vulvovaginal Candidiasis Patients Are Heterogeneous and Insensitive to Fluconazole. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2017;61(9).
 11. Gonçalves B, Azevedo N, Henriques M, Silva S. Hormones modulate Candida vaginal isolates biofilm formation and decrease their susceptibility to azoles and hydrogen peroxide. *Medical Mycology*. 2019;58(3):341-350.
 12. Rosati D, Bruno M, Jaeger M, ten Oever J, Netea M. Recurrent Vulvovaginal Candidiasis: An Immunological Perspective. *Microorganisms*. 2020;8(2):144.
 13. Collins L, Moore R, Sobel J. Prognosis and Long-Term Outcome of Women With Idiopathic Recurrent Vulvovaginal Candidiasis Caused by Candida albicans. *Journal of Lower Genital Tract Disease*. 2020;24(1):48-52.
 14. Matheson A, Mazza D. Recurrent vulvovaginal candidiasis: A review of guideline recommendations. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology* [Internet]. 2017 [Citado el 05 Junio 2021];57(2):139-145. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28299777/>
 15. Denning D, Kneale M, Sobel J, Rautemaa-Richardson R. Global burden of recurrent vulvovaginal candidiasis: a systematic review. *The Lancet Infectious Diseases* [Internet]. 2018 [Citado 5 Junio 2021];18(11):e339-e347. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1473309918301038>