

## *Calendula officinalis* L. en el tratamiento tópico de la candidiasis vaginal recurrente.

[*Calendula officinalis* L. for the topical treatment of recurrent vaginal candidiasis.]

Pedro Miguel MILIÁN VÁZQUEZ<sup>1\*</sup>, Julia Madeline SEIFE RODRÍGUEZ<sup>1</sup>, Roberto MORALES OJEDA<sup>2</sup>, Lidia VÁZQUEZ MONTERO<sup>1</sup>, Carlos MARTÍN ÁLVAREZ<sup>1</sup>, Maira QUIROS ENRÍQUEZ<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Universidad de Ciencias Médicas de Cienfuegos, Cienfuegos, Cuba. <sup>2</sup>Ministerio de Salud Pública, Ciudad de La Habana, Cuba.

### Resumen

La candidiasis vaginal recurrente (CVR) es una enfermedad con una elevada prevalencia y los fitofármacos constituyen una opción en su tratamiento. Se realizó un estudio descriptivo para evaluar el efecto terapéutico y la seguridad de la *Calendula officinalis* L. por vía tópica en el tratamiento de la CVR. De 127 mujeres, 46 pacientes se seleccionaron aleatoriamente y se trataron con tintura de "calendula" 20%. La "calendula" se aplicó tres veces a la semana, en días alternos, durante dos semanas. Las pacientes fueron evaluadas al inicio del estudio, a los 21 y a los 30 días. La edad promedio fue de 23.7± 5.2 años y el 95.2% de las mujeres eran sexualmente activas. Al inicio del estudio, 85.7% presentó secreción vaginal abundante, pero a medida que el tratamiento progresó disminuyó el número de pacientes con leucorrea. Al inicio, la mayoría de las pacientes (83.3%) presentó prurito, luego disminuyó significativamente. Se observó una reducción en el número de pacientes con cultivo vaginal positivo a los 21 días; sólo 7 pacientes (16.7%) tuvieron cultivos positivos. La mayoría de las pacientes evolucionaron hacia la curación y no se reportaron efectos adversos. Se concluye que la *Calendula officinalis* L constituye una opción terapéutica en el tratamiento de esta enfermedad.

**Palabras clave:** *Calendula officinalis* L.; tintura; tratamiento; candidiasis vaginal recurrente; vía tópica

### Abstract

Recurrent vaginal candidiasis (RVC) is a highly prevalent disease. Herbal medications constitute a therapeutic option in the treatment of this condition. A descriptive study was conducted to evaluate the safety and therapeutic effect of *Calendula officinalis* L. by topical route in the treatment of RVC. Of 127 women, 46 patients treated with tincture of "calendula" 20% were randomly selected. "Calendula" was applied three times per week, in alternating days, for two weeks. Patients were evaluated at the beginning of the study, and at 21 and 30 days. The average age was 23.7± 5.2 years and 95.2% of the women were sexually active. At the beginning of the study, 85.7% presented with a great quantity of vaginal discharge, but the number of patients with discharge decreased as treatment progressed. The majority of the patients (83.3 %) presented pruritus initially; later it diminished significantly. A reduction in the number of patients with positive vaginal culture was achieved at 21 days; only 7 patients (16.7%) had a positive vaginal culture. Most of the patients evolved towards the cure and adverse effects were not reported. We conclude that *Calendula officinalis* L constitutes a therapeutic option in the treatment of this disease.

**Keywords:** *Calendula officinalis* L.; tincture; treatment; recurrent vaginal candidiasis; topical route

**Recibido | Received:** March 30, 2010 .

**Aceptado en versión corregida | Accepted in revised form:** June 25, 2010 .

**Publicado en línea | Published online:** September 30, 2010 .

**Declaración de intereses | Declaration of interests:** the authors have no competing interests .

**Financiación | Funding:** none declared

**This article must be cited as:** Pedro Miguel MILIÁN VÁZQUEZ, Julia Madeline SEIFE RODRÍGUEZ, Roberto MORALES OJEDA, Lidia VÁZQUEZ MONTERO, Carlos MARTÍN ÁLVAREZ, Maira QUIROS ENRÍQUEZ. 2010. *Calendula officinalis* L. en el tratamiento tópico de la candidiasis vaginal recurrente. Bol Latinoam Caribe Plant Med Aromat 9(5): 343 – 352. {EPub September 30, 2010}.

\*Contactos | Contacts: [peter@ucm.cfg.sld.cu](mailto:peter@ucm.cfg.sld.cu)

## INTRODUCCIÓN:

Las infecciones cervicovaginales son una de las principales causas de consulta en las clínicas del primer nivel de atención médica, principalmente en mujeres en edad reproductiva. La prevalencia de los procesos infecciosos más comunes puede variar dependiendo de la población de estudio (Berdasquera *et al.*, 2001).

Las artículos publicados en torno a este tema muestran que el 95% de toda la descarga vaginal o infección proviene de cinco condiciones, que en orden de frecuencia son: vaginosis bacteriana, vulvovaginitis por *Candida* sp, cervicitis (con frecuencia ocasionada por *Chlamydia trachomatis*, virus *Herpes simple* o *Neisseria gonorrhoeae*), secreciones normales pero excesivas y vaginitis por *Trichomonas* sp (Ortiz, 2000).

La candidiasis es la segunda infección vaginal más frecuente en los Estados Unidos y la primera en Europa (Berdasquera *et al.*, 2001). Se estima que el 75% de las mujeres en Cuba sufren al menos un episodio, y un 40-50% padecen un segundo ataque, adquiriendo en muchos casos (5-7%) un carácter crónico que se manifiesta por episodios recurrentes con poca respuesta a la terapéutica (Perurena *et al.*, 2006).

Una de las provincias de Cuba, Cienfuegos y en especial uno de los municipios de esta última, Rodas, no se aleja del estimado nacional. Datos de la Unidad Municipal de Higiene y Epidemiología de dicho municipio describen que el 62.3% de las mujeres presentaron en el año 2008 un episodio de candidiasis.

El 20% de las mujeres sanas, tienen una colonización asintomática de su vagina por *Candida* sp y se desconoce la historia natural de esta situación (González-Pedrasa *et al.*, 2007) (Perurena *et al.*, 2003, 2006) (Ortiz, 2000). El 85-90% de los episodios iniciales y recurrentes de vulvovaginitis candidiásicas se producen por *Candida albicans* aunque también *Candida tropicalis*, *Candida glabrata* y *Candida krusei* son reportadas con frecuencia (Perurena *et al.*, 2006).

Se asume, en el contexto de este trabajo, como candidiasis vulvovaginal recurrente la aparición de cuatro o más episodios sintomáticos al año (Marrazzo, 2002; 2003) (Workowski, 2002). A diferencia de los episodios aislados de candidiasis vulvovaginal, su frecuencia no disminuye con la edad (Marrazzo, 2003) (Sobel, 2003). Desde el punto de

vista etiológico, del 10% al 15% de los aislamientos corresponden a *C. albicans*, siendo *C. glabrata*, la segunda especie más frecuente en mujeres con candidiasis vaginal recurrente (5-10%) (Marrazzo, 2003); (Sobel, 2003); (Workowski, 2002).

Los síntomas predominantes de esta enfermedad lo constituyen el prurito y la descarga vaginal anormal (mínima, acuosa o más densa y blanquecina), a los que puede asociarse dolor durante la micción y el coito.

El objetivo principal del tratamiento de la candidiasis vulvovaginal es aliviar los síntomas. La mayoría de los autores entienden por “curación” completa la remisión de la sintomatología junto a cultivos negativos de *Candida* sp (Centro Andaluz de Información de Medicamentos (CADIME), 2003).

La mayoría de las infecciones recurrentes se deben a *C. albicans* sensible a los imidazoles, por lo que se recomienda un tratamiento inicial o de inducción con estos agentes, igual al destinado a tratar los episodios agudos de candidiasis vulvovaginal. Tras finalizar el tratamiento de inducción, una vez conseguida la erradicación de la sintomatología, habrá que instaurar un tratamiento de mantenimiento durante varios meses (de dos a seis meses) (Reef, 1995); (Sobel, 2003).

Los estudios realizados, en mujeres con candidiasis vaginal recurrente, para valorar la eficacia del tratamiento de mantenimiento o preventivo con distintos antifúngicos, han demostrado disminuir la frecuencia de las recurrencias (Reef, 1995).

No obstante a esto, con frecuencia no se consigue la erradicación del organismo del tracto genital inferior, por lo que un elevado porcentaje de pacientes (del 30-70%, según los autores) sufren nuevas recaídas uno o dos meses después de finalizar el tratamiento de mantenimiento (Workowski, 2002); (Sobel, 2003).

Los medicamentos herbarios constituyen una alternativa terapéutica a los medicamentos de síntesis en el tratamiento de muchas enfermedades. *Calendula officinalis* L. (Asteraceae) podría constituir una de estas opciones, teniendo en cuenta sus usos tradicionales y su composición, en cuanto a los principios activos que la constituyen.

En la medicina tradicional herbolaria se le atribuyen a *Calendula officinalis* L. propiedades inmunoestimulantes, citostáticas, antiespasmódicas, antisépticas, vulnerarias, emenagogas, sedantes, analgésicas, antidismenorreicas, resolutivas,

hemostáticas, para las afecciones de la piel y mucosas y como colutorios para las amigdalitis (Colectivo de autores, 1993).

A esta planta se le han comprobado experimentalmente acciones farmacológicas como colerética, antiulcerosa (Colectivo de autores, 1993; Schemigall *et al.*, 2000; Marukami *et al.*, 2001) hipoglicemiante (Yoshikawa *et al.*, 2001) y en la piel y las mucosas es antibacteriana y antiinflamatoria (Colectivo de autores, 1993; Akihisa *et al.*, 1996; Zitterl-Eglseer *et al.*, 1997; Della *et al.*, 1999).

Esta planta ha sido utilizada por los autores de este trabajo desde el año 2003 en una serie de casos en su labor asistencial diaria, con resultados favorables, tanto en el tratamiento de la candidiasis vulvovaginal como de la candidiasis vulvovaginal recurrente.

Por lo antes comentado se realiza este estudio con el objetivo de evaluar el efecto terapéutico y la seguridad de la tintura al 20% de *Calendula officinalis* L. por vía tópica en el tratamiento de la candidiasis vaginal recurrente.

## MATERIALES Y MÉTODOS:

Se realizó un estudio observacional analítico, prospectivo, de corte longitudinal en el que se evaluaron el efecto terapéutico y la seguridad de *Calendula officinalis* L. por vía tópica en el tratamiento de la candidiasis vaginal recurrente. La investigación se ejecutó en el Policlínico Comunitario Docente de Rodas, provincia de Cienfuegos, Cuba, durante el período comprendido entre enero y abril de 2008.

El universo estuvo constituido por 127 mujeres con edades entre 18 y 45 años del área urbana de Rodas que asistieron a la consulta de Ginecología y Obstetricia de dicha área con diagnóstico de candidiasis vaginal recurrente.

La selección de la muestra se llevó a cabo a partir de una lista aleatoria realizada al inicio de la investigación, de modo que se conocía cual de las pacientes de las que cumplieran los criterios de inclusión, que se comentan a continuación, formarían parte del estudio; quedando la misma constituida por 46 pacientes.

Éstas fueron enviadas por la Ginecoobstetra del área a una consulta establecida en el Consultorio Médico de la Familia Número 10 de dicha área de salud para realizar el tratamiento. De las 46 pacientes sólo concluyeron el estudio 42 pues cuatro salieron

de la investigación, dos por inasistencia a las siguientes consultas y dos porque presentaron sepsis vaginal por *Trichomonas* sp.

Durante la investigación se tuvieron en cuenta los siguientes criterios:

### Criterio diagnóstico:

Exudado vaginal simple con presencia de células levaduriformes.

### Criterios de inclusión:

Poseer criterio diagnóstico.

Haber tenido cuatro o más episodios sintomáticos en el último año y haber recibido tratamiento con fármacos convencionales para el tratamiento de la candidiasis durante los mismos.

Mayores de 18 y menores de 45 años.

Voluntariedad de participar en la investigación (Consentimiento informado).

Última citología vaginal negativa.

Reposo sexual durante el tratamiento.

### Criterios de exclusión:

Pacientes que no deseen participar en el estudio.

Embarazadas.

Pacientes con retraso mental.

Pacientes psiquiátricas.

Pacientes portadoras de enfermedades endocrinas descompensadas.

Pacientes portadoras de neoplasias activas.

Enfermedades sistémicas graves.

Otras causas de infección vaginal.

### Criterios de salida:

Pacientes que no deseen continuar el tratamiento.

Pacientes que no asistan a las consultas establecidas.

Pacientes que no se realicen el exudado vaginal.

Pacientes que presenten reacciones adversas al tratamiento y requieran suspender el mismo.

Fallecimiento de la paciente.

Se efectuó una entrevista a cada una de las pacientes al inicio de la investigación y para precisar las características de la leucorrea se realizó un examen ginecológico. .

La investigación se llevó a cabo en diferentes etapas:

### Etapa 1. Obtención del producto:

*Calendula officinalis* L. en su forma farmacéutica de tintura madre al 20% se preparó según su fórmula habitual:

Flores de *Calendula officinalis* L.----- 200 g  
Alcohol etílico 70% ----- csp 1L

La tintura fue suministrada por la Farmacia Principal Municipal de Rodas, previa coordinación con las autoridades competentes, y la misma posee las siguientes características organolépticas:

Aspecto:

Líquido claro, transparente.

Olor característico.

Color: ámbar.

pH: 5-5.5

Índice de refracción: 1.3500-1.3700

Densidad relativa: 0.9220-0.9500

Sólidos totales: mínimo 3%.

Contenido alcohólico: 57.28%.

Análisis capilar: imagen alta y poco coloreada, franjas festoneadas.

Sub-franja

Banda

Sub-banda

Color amarillo claro sin delimitaciones en su zona.

El producto fue envasado en un frasco de cristal de color ámbar y la garantía del mismo es de tres años.

### Etapa 2. Preparación de la solución para realizar las curas vaginales.

La tintura de *Calendula officinalis* L. al 20% se diluyó diariamente en agua destilada con el objetivo de lograr una solución acuosa al 1.5%. Para esto se mezclaron 15 ml de la tintura en 200 ml de agua destilada. Se utilizó en cada paciente 8.6 ml para cada cura vaginal.

### Etapa 3. Realización de las curas vaginales:

En cada cura y en cada paciente se utilizó un speculum, cuatro torundas de algodón, una pinza portagasa y un recipiente donde se vertió el medicamento. Todos los materiales utilizados se esterilizaron previos al proceder ginecológico.

Las pacientes se colocaron en posición ginecológica correcta y confortable, se introdujo el speculum según lo establecido, lo que facilitó cubrir toda la vagina y el cuello uterino con el medicamento. Este se aplicó tres veces por semana, en días alternos, durante dos semanas y las pacientes se evaluaron al inicio del estudio, a los 21 días y al mes de iniciado el tratamiento.

En los diferentes momentos en que se evaluaron las pacientes (antes del tratamiento, a los veintiún días y al mes de iniciado el tratamiento) se les realizó una entrevista y un examen ginecológico, con la intención de precisar las diferentes variables del estudio; las cuales se comentan más adelante.

En la segunda y tercera consultas se interrogaron a las pacientes sobre la posible presencia de efectos adversos al medicamento, así como sobre otros elementos que permitieran caracterizar los mismos una vez que se presentaron.

Para cumplir el objetivo propuesto se analizaron diferentes **variables** (Tabla 1), entre las que se encuentran:

Edad, estado civil (determinadas al inicio del estudio)

Persistencia de la leucorrea.

Características de la leucorrea.

Persistencia del prurito.

Exudado vaginal simple.

Evolución clínica de la paciente (mediante examen ginecológico y exudado vaginal) (Principal variable para medir el efecto terapéutico de la tintura de *Calendula officinalis* L. al 20% en esta enfermedad).

Para identificar la presencia o no de efectos adversos se consideró como variable la reacción adversa con sus indicadores.

Para determinar la cantidad de leucorrea referida por las pacientes se empleó una escala similar a la Escala Analógica Visual (Grabois, 2006), de modo que se consideró cero cuando hubo ausencia de leucorrea y 10 cuando existió la mayor cantidad posible de la misma. Por lo tanto, se consideraron diferentes indicadores:

Ninguna: cero en la escala; Escasa: entre uno y siete;

Abundante: entre ocho y diez.

Tabla No. 1. Operacionalización de las variables

Variable	Definición conceptual	Indicadores	Medición
Edad	Años cumplidos desde el nacimiento hasta el momento del estudio	Valores numéricos desde 18 hasta más infinito.	Frecuencia y porcentaje
Estado civil	Estado marital en que se encuentra la paciente en el momento del estudio	Soltera Casada Unión consensual Acompañada inestable Viuda	Frecuencia y porcentaje.
Presencia de leucorrea	Presencia de la secreción vaginal en el momento de la evaluación, tanto al interrogatorio como al examen físico.	Si No	Frecuencia y porcentaje.
Características de la leucorrea can(tidad)	Particularidades de la leucorrea al interrogatorio y al examen físico.	Mucha Escasa Ninguna	Frecuencia y porcentaje.
Presencia de prurito	Presencia de prurito referido por la paciente en el interrogatorio.	Si No	Frecuencia y porcentaje.
Exudado vaginal simple	Examen microbiológico realizado para identificar la posible presencia de <i>Candida albicans</i> .	Positivo Negativo	Frecuencia y porcentaje.
Evolución clínica de la paciente	Situación de la paciente en el momento en que es evaluada teniendo en cuenta la evaluación inicial.	Curado: desaparición de los síntomas y signos y exudado vaginal simple negativo.  Mejorado: Atenuación de los síntomas y signos y exudado vaginal positivo. Igual: Persistencia de los síntomas y signos y de la positividad del exudado vaginal simple.	Frecuencia y porcentaje.
Reacción adversa	Efecto perjudicial, no deseado que aparece después de la administración de la tintura.	Nombre  Día de aparición a partir de iniciado el tratamiento	Frecuencia y porcentaje

Para facilitar la recogida de la información y obtener, al final de la investigación, una información correcta de los datos obtenidos de las variables relacionadas con el tratamiento y los efectos adversos, se confeccionó una planilla para la recolección de los datos.

A todas las mujeres se les realizó una toma de muestra de exudado vaginal simple, con la ayuda de un hisopo estéril, y previa inserción de un speculum en la vagina; se recogieron muestras en los fondos de saco uterino y en el resto de la cavidad vaginal, posteriormente se introdujo el hisopo en un tubo de ensayo con solución salina estéril 0,9 % y se centrifugó a 800 g durante 5 min. Por microscopía óptica se examinó entre cubreobjetos y portaobjetos

una gota del sedimento, para demostrar o no la presencia de células levaduriformes.

Durante el estudio no se registraron efectos adversos al tratamiento empleado; no obstante los profesionales de la salud a cargo de la investigación estaban preparados para realizar el tratamiento y seguimiento adecuado por si apareciera alguna reacción, ya fuese la suspensión del tratamiento, la aplicación de otro o la remisión.

Los datos obtenidos se depositaron en una base de datos creada a los efectos de este estudio. Los mismos se procesaron mediante el procesador estadístico SPSS versión 13.0 para Windows. Se utilizaron en el análisis estadístico pruebas no paramétricas para medidas repetitivas para dos grupos o más de dos. Se empleó la prueba de Mc

Nemar para dos grupos repetitivos y variables dicotómicas, la prueba Q de Cochran para cuando las medidas fueran para más de dos repeticiones y la variable independiente dicotómica y la prueba W de Kendall para más de dos repeticiones y la variable independiente fuese medida de manera ordinal. El nivel de significación estadístico que siempre se fijó fue del 0.05%. Los resultados se expresaron en Tablas mediante números y porcentajes.

Se tuvieron en cuenta las normas éticas para realizar investigaciones en seres humanos, por lo que los pacientes firmaron el consentimiento informado y se contó con la autorización de la dirección del Centro Asistencial para realizar el estudio, así como con el Aval del Comité de Ética de la Investigación del Municipio.

## RESULTADOS

En el estudio se encontró una edad promedio de  $23.7 \pm 5.2$  años. Se observó un predominio de pacientes con edades entre 20 y 34 años, con un total de 31 pacientes, cifra que representa un 73.8%. De las 42 pacientes del estudio, 40 (95.2%) tenían vida sexual activa.

La Tabla 2 ofrece la distribución de las pacientes según la presencia o no de leucorrea. Es importante señalar que antes del tratamiento, de las 42 pacientes, 36 (85.7%) presentaban esta manifestación de la enfermedad; a los veintiún días sólo 11 (26.2%) y al mes 5 (11.9%).

**Tabla 2.** Distribución de las pacientes según presencia o no de leucorrea.

Presencia de leucorrea	Momentos en que se realizó la evaluación					
	Antes del tratamiento		A los 21 días del tratamiento		A los 30 días del tratamiento	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Sí	36	85.7	11	26.2	5	11.9
No	6	14.3	31	73.8	37	88.1
Total	42	100	42	100	42	100

Esto ilustra que hubo una disminución de la misma en cada consulta y una inversión del número de pacientes hacia las que no presentaban leucorrea. Se evidencia que al final del estudio la mayoría de las pacientes (88.1%) no presentaban la misma. Se encontraron diferencias estadísticas significativas, en cuanto a la presencia de leucorrea, en las diferentes evaluaciones realizadas ( $p=0.000$ ).

Las características de la leucorrea, en cuanto a la cantidad, se ilustran en la Tabla 3. Antes del tratamiento, todas las pacientes que tenían leucorrea se ubicaron fundamentalmente en el grupo de “abundante leucorrea” (21 pacientes para un 58.3%) y posterior al mismo se constató que, en los diferentes momentos de evaluación de las pacientes (21 y 30 días), predominaron las que no tenían (25 y 31 pacientes, respectivamente) ( $p=0.000$ ).

**Tabla 3.** Características de la leucorrea.

Características de la leucorrea	Momentos en que se realizó la evaluación					
	Antes del tratamiento		A los 21 días del tratamiento		A los 30 días del tratamiento	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Abundante	21	58.3	2	5.6	1	2.8
Escasa	15	41.7	9	25	4	11.1
Ninguna	-	-	25	69.4	31	86.1
Total	36	100	36	100	36	100

Al analizar el comportamiento del prurito en las enfermas del estudio se puede precisar, en la Tabla 4, que antes de iniciar el tratamiento este síntoma estuvo presente en la mayoría de las pacientes (83.3%) y luego del tratamiento disminuyó significativamente, tanto a los veintiuno como a los treinta días. La disminución significativa encontrada fue clínica y estadística ( $p=0.000$ ).

**Tabla 4.** Distribución de las pacientes según presencia o no de prurito.

Presencia de pruritis	Momentos en que se realizó la evaluación					
	Antes del tratamiento		A los 21 días del tratamiento		A los 30 días del tratamiento	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Sí	35	83.3	12	28.6	1	2.4
No	7	16.7	30	71.4	41	97.6
Total	42	100	42	100	42	100

El exudado vaginal constituye, sin lugar a dudas, la variable más objetiva utilizada durante este estudio. En la Tabla 5 se muestran los resultados del exudado vaginal simple realizado a las pacientes en los diferentes momentos de esta investigación.

Es relevante destacar que a los veintiún días de tratamiento se había logrado un descenso en la positividad de este estudio diagnóstico y sólo se detectaba presencia de *Candida* sp en 7 mujeres

(16.7%). A los treinta días se logró una disminución aún mayor, al compararlo con los resultados del inicio del estudio, y sólo se mantuvo positivo en 4 pacientes (9.5%). Hubo diferencias significativas en cuanto a la negativización del exudado en las diferentes consultas ( $p=0.000$ ) pero no se encontraron diferencias estadísticas significativas entre los resultados de la evaluación realizada a los veintiuno y a los treinta días ( $p=0.250$ ).

**Tabla 5.** Distribución de las pacientes según el resultado del exudado vaginal simple realizado.

Exudado vaginal simple	Momentos en que se realizó la evaluación					
	Antes del tratamiento		A los 21 días del tratamiento		A los 30 días del tratamiento	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Positivo	42	100	7	16.7	4	9.5
Negativo	-	-	35	83.3	38	90.5
Total	42	100	42	100	42	100

La distribución de las pacientes según su evolución clínica se brinda en la Tabla 6. Se puede apreciar, en ambos momentos en que se realizó la evaluación, que la mayoría de las pacientes evolucionaron hacia la curación, 29 y 33, respectivamente.

**Tabla 6.** Distribución de las pacientes según la evolución clínica de las mismas.

Evolución clínica de las pacientes	Momentos en que se realizó la evaluación			
	A los 21 días del tratamiento		A los 30 días del tratamiento	
	Nº	%	Nº	%
Curada	29	69.1	33	78.5
Mejorada	9	21.4	7	16.7
Igual	4	9.5	2	4.8
Total	42	100	42	100

El resto de las pacientes se ubicaron en las categorías de mejorada o igual; con relación a esta última se muestra en la tabla que con la tintura de la *Calendula officinalis* L. sólo 2 pacientes se mantuvieron con igual sintomatología y positividad del exudado vaginal simple al finalizar el estudio. Al igual que en la Tabla anterior, no se encontraron diferencias significativas entre la evaluación de las pacientes a los veintiuno y los treinta días.

No se reportaron efectos adversos durante el tratamiento tópico con la tintura de *C. officinalis* al 20%.

## DISCUSIÓN

Dentro de las micosis, las producidas por levaduras del género *Candida* son las más frecuentes y se cuenta con un gran número de formas clínicas; éstas se dividen en sistémicas y superficiales (Eckert, 2006). Tanto las candidiasis sistémicas como las superficiales tienen una gran importancia. Las primeras por involucrar varios órganos de diferentes sistemas, lo que pone en riesgo la vida del paciente; mientras que las segundas por la gran cantidad de consultas médicas que generan.

Se ha demostrado que la edad constituye un factor de riesgo para padecer esta enfermedad, con énfasis en las edades jóvenes, específicamente el riesgo aumenta en las edades entre 15 a 19 años y luego va disminuyendo (Eckert *et al.*, 1998).

Lo relacionado con la edad se corresponde con los resultados encontrados en la presente investigación, pues la media de la edad se acerca a las edades consideradas como riesgo para padecer de esta infección, según lo descrito en el párrafo anterior, y los resultados también coinciden con otras investigaciones realizadas (Cherubini *et al.*, 2003).

El hecho de encontrar en este estudio un predominio de mujeres con vida sexual activa está relacionado, entre otros posibles factores, con el hecho que la edad prevaleciente fuera de 20 a 34 años, período de la vida que coincide con la mayor actividad sexual.

Entre los principales signos y síntomas que describe la literatura en torno a la candidiasis vaginal se encuentran el prurito y la secreción vaginal anormal, la que generalmente es mínima, acuosa o más densa y blanquecina (Cherubini *et al.*, 2003; Centro Andaluz de Información de Medicamentos [CADIME], 2003). A éstos puede asociarse dolor durante la micción y el coito. La bibliografía científica al respecto también señala que las fisuras y las excoriaciones en los genitales externos ocurren en un cuarto de los casos de la vulvovaginitis por *Candida* sp (Eckert, 2006).

Un artículo publicado en la Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología (González-Pedrasa *et al.*, 2007) señala que el flujo vaginal se presentó en el 78.3% de los casos de las pacientes con candidiasis y realzó el prurito como manifestación significativa de

esta infección con respecto a las pacientes portadoras de otras infecciones a nivel vulvovaginal.

El diagnóstico de certeza se basa en el examen directo o histológico y en el aislamiento de las levaduras. Ambos exámenes son necesarios y deben ser indisolubles para una buena interpretación del resultado (Enache-Angoulvant, 2007).

El hecho de no encontrar diferencias importantes desde el punto de vista clínico ni estadístico en el número de pacientes con exudado vaginal simple en la evaluación realizada a los veintiuno y a los treinta días, así como de la evolución clínica de las mismas permite plantear la hipótesis que quince días de aplicación del fitofármaco es suficiente para el tratamiento de esta enfermedad.

*Calendula officinalis* L. tiene una serie de propiedades que justifican su uso terapéutico en el tratamiento de la candidiasis vulvovaginal y se ha demostrado la seguridad de la misma para su uso en humanos.

La caléndula no solo ha demostrado su seguridad en estudios clínicos, sino en estudios de toxicidad a Dosis Única realizados, los cuales aportan información inicial sobre la toxicidad del producto, sus órganos diana, estimación de las dosis para estudios a dosis repetida, y de especial interés resulta la predicción de la conducta terapéutica a seguir en caso de sobreexposiciones. Uno de estos estudios (Monteagudo *et al.*, 2004) se propuso evaluar la toxicidad aguda de un extracto fluido de *C. officinalis* L, comprobándose que todos los animales sobrevivieron. La dosis letal media (LD50) del extracto fluido de *C. officinalis* L se encuentra por encima de 2000 mg/kg PV.

Del mismo modo, una investigación divulgada en uno de los números de Phytotherapy Research (Lauten *et al.*, 2005) evaluó el efecto en humanos de varias plantas medicinales, entre ellas *C. officinalis* L. Dicho estudio no describe efectos adversos producidos por esta planta en el sitio de aplicación (mucosa oral) ni cambios en el funcionamiento hepático, renal o de la función de la médula ósea; estos elementos reflejan la seguridad de la planta para su uso en humanos, aspectos que coinciden con los resultados de esta investigación.

Los resultados de un estudio realizado en Cuba, en busca de la presencia de actividad antimicrobiana en productos naturales de ese país, reflejan que la tintura de *C. officinalis* posee una baja actividad antibacteriana (Avilés y Rojas, 2007) pero no hacen

referencia a datos sobre la posible actividad antimicótica de la planta. No obstante, los autores de este trabajo consideran que la presencia de compuestos presentes en la planta, que garantizan sus propiedades antimicóticas, antiinflamatorias y cicatrizantes, justifican los resultados obtenidos en la investigación que se presenta en este artículo.

Entre los componentes químicos más abundantes en la caléndula se encuentran flavonoides y carotenoides, polisacáridos, saponinas, triterpenos, ácidos fenólicos, cumarinas y taninos (Águila *et al.*, 2000; Fuentes *et al.*, 2000; Acosta *et al.*, 2001; Carmona *et al.*, 2006).

Siguiendo esta línea de pensamiento, un estudio preliminar de un extracto acuoso de *C. officinalis* realizado en Cuba comprobó la presencia de saponinas, polisacáridos, flavonoides, taninos y aminoácidos. El estudio farmacológico realizado reporta propiedades antimicóticas y pasado un año de elaborado el extracto, las características físico-químicas no presentan cambios significativos (Águila *et al.*, 2000).

Entre las propiedades que se atribuyen a los flavonoides se incluyen acciones antibacterianas, antialérgicas, hepatoprotectoras, y como inhibidores de la biosíntesis de prostanglandinas, entre otras.

Por otra parte, los flavonoides también poseen propiedad antioxidante y su mecanismo de acción es probable que sea similar al que se postula para la vitamina E y los antioxidantes de síntesis (Martínez, 1999).

La capacidad de los flavonoides de reaccionar con especies oxigenadas, ha motivado a usarlos en diferentes aplicaciones farmacológicas. La morfina, fisetina y camferol inhiben potentemente la adición de oxígeno molecular a los enlaces dobles de ácido araquidónico. Esta inhibición reduce la producción de leucotrienos, los cuales son mediadores importantes de la inflamación; por tal razón se consideran a los flavonoides potenciales agentes antiinflamatorios. También actúan en la protección cardiovascular, disminuyendo la permeabilidad y fragilidad cardiovascular mediante la inhibición de enzimas involucradas en el proceso, por ejemplo la hialuronidasa (Martínez, 1999).

Un estudio para determinar la actividad antiinflamatoria de dos extractos flavonólicos de *Petiveria alliacea* L en ratas demostró que ambos extractos a las tres dosis probadas poseen actividad y eficacia antiinflamatoria; por lo que se puede plantear



que los flavonoides presentes en el extracto blando de la hoja y la raíz pueden ser los responsables de la acción antiinflamatoria atribuida a esta planta; aunque no se puede descartar la acción de otros metabolitos (Ochoa *et al.*, 2007).

Los taninos, que presentan una estructura polifenólica, se caracterizan por sus propiedades de teñir la piel y de fijarse a las proteínas, de ahí que se les atribuya acción astringente y cicatrizante, y por su similitud estructural con el fenol se plantean propiedades antisépticas (Martínez, 1999).

Las saponinas son heterósidos que se caracterizan por su capacidad para producir espuma cuando se agitan en una solución acuosa que los contiene. Las saponinas pueden tener diversas acciones farmacológicas en el organismo entre las que se encuentran: efecto antiinflamatorio y antiedematoso, cicatrizante, antimicrobiano y antimicótico (Martínez, 1999).

A partir de las evidencias encontradas en la literatura científica revisada y los resultados de la investigación clínica realizada en este trabajo, los autores de este estudio consideran que los flavonoides podrían ser el principio activo más importante en la acción antimicótica de esta planta debido tanto a sus acciones farmacológicas como a su abundancia en la planta, aunque no descartan y consideran importante la acción de otros principios activos como los taninos y las saponinas que también podrían ser los responsables de la actividad antimicótica de la planta y de la curación de las pacientes del estudio. No obstante, se necesitaría aislar estos principios activos y realizar estudios en pacientes con esta enfermedad para confirmar o rechazar la hipótesis planteada. Esto es necesario si se tiene en cuenta que generalmente la actividad farmacológica de las plantas medicinales se debe a la acción conjunta de sus principios activos.

## CONCLUSIONES

Teniendo en cuenta la mejoría clínica de las pacientes y la negativización del exudado vaginal simple, se considera, en el contexto del presente estudio, que la tintura al 20% de *C. officinalis* aplicada por vía tópica posee efecto terapéutico para el tratamiento de la candidiasis vaginal recurrente y se considera segura para su uso en la práctica clínica, pues no produjo efectos adversos en las pacientes. Del mismo modo, la tintura demostró su efecto terapéutico favorable en la candidiasis vaginal recurrente en la

evaluación realizada a los veintiún días de iniciada la investigación, lo que permite inferir que quince días de aplicación es suficiente para realizar el tratamiento de esta afección.

## AGRADECIMIENTOS

A las pacientes que mostraron su disposición para participar en la investigación. Al DrC. Mikhail Benet Rodríguez, por su ayuda con el análisis matemático y estadístico de los datos y a los revisores anónimos, por sus comentarios que contribuyeron a mejorar la presentación de este trabajo. También, al editor del Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromáticas, DrC. Peter Taylor, por su acostumbrada atención y ayuda.

## REFERENCIAS

- Acosta de la Luz L, Rodríguez Ferrada C, Sánchez Govín E. 2001. Instructivo técnico de *Calendula officinalis*. Rev Cubana Plant Med. (1):23-7.
- Águila Gil B, Menéndez Castillo R, González Roque C, Fernández Fernández D. 2000. Extracto acuoso de *Calendula officinalis*. Estudio preliminar de sus propiedades. Rev Cubana Plant Med. 5(1):30-1.
- Akihisa T, Yasukawa K, Oinuma H, Kasahara Y, Yamanouchi S, Takido M, *et al.* 1996. Triterpene alcohols from the flowers of compositae and anti-inflammatory effects. Phytochemistry. 43:1255-60.
- Avilés A, Rojas N. 2007. Presencia de actividad antibacteriana en productos naturales. Rev Cubana Farm. 41(suplemento especial 2):224.
- Berdasquera Corcho D, Fariñas Reinoso AT, Ramos Valle I. 2001. Las enfermedades de transmisión sexual en embarazadas. Rev Cubana Med Gen Integr. 17(6):532-9.
- Carmona Fernández R, Darío López O, González Sanabria ML, Muñoz Cernada A. 2006. Optimización de un proceso de obtención de extracto acuoso de *Calendula officinalis* L. Rev Cubana Plant Med. 11:3-4.
- Centro Andaluz de Información de Medicamentos (CADIME). 2003. Vulvovaginitis por Candida: tratamiento. Bol Ter Andal. 19(5):17-20.
- Colectivo de Autores. 1993. Plantas medicinales. Fitomed II. Ed I Ciencias Médicas, La Habana, Cuba.p.21-3.
- Cherubini B, Sánchez-Mirt A, García L. 2003. Candidosis vaginal en mujeres sexualmente activas habitantes de una zona rural del estado Falcón, Venezuela. Rev Soc Ven Microbiol. 23(1):47-50.
- Della R, Tubaro A, Sosa S, Becker H, Saar S, Isaac O. 1999. The role the triterpenoids in the topical anti-

- inflammatory activity of *Calendula officinalis* flowers. *Planta Med.* 60:516-20.
- Eckert LO. 2006. Acute vulvovaginitis. *N Engl J Med.* 355:1244-52.
- Eckert LO, Hawes SE, Stevens CE, Koustky LA, Eschenbach DA, Holmes KK. 1998. Vulvovaginal candidiasis: clinical manifestations, risk factors, management algorithm. *Obstet Gynecol.* 92:757-65.
- Enache-Angoulvant A. 2007. Reglas de la interpretación de las infecciones por *Candida*. *Acta Bioquím Clín Latinoam.* 41(4):587-93.
- Fuentes V, Lemus C, Reyes M, Mendez G, Alfonso JC, Rodríguez CA. 2000. Comparación entre dos cultivadores de *Calendula officinalis* L. *Rev Cubana Plant Med.* 5(1):14-6.
- González-Pedrasa Avilés A, Ortiz Zaragoza C, Dávila Mendoza R, Valencia Gómez CM. 2007. Infecciones cervicovaginales más frecuentes; prevalencia y factores de riesgo. *Rev Cubana Obstet Ginecol.* 33(2):[aprox. 12p]. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0138-600X2007000200007&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-600X2007000200007&lng=es).
- Grabois M. 2006. Dolor crónico. En: Garrinson SJ, ed. *Manual de Medicina Física y Rehabilitación. Ed II. Ciencias Médicas, Ciudad de La Habana, Cuba.* p.105-25.
- Lauten JD, Boyd L, Hanson MB, Lillie D, Gullion C, Madden TE. 2005. A clinical study: Melaleuca, Manuka, Calendula and green tea mouth rinse. *Phytother Res.* 19(11):951-7.
- Martínez Chaviano Y. 1999. Ciencias clínicas y farmacéuticas en el estudio de las plantas medicinales, pp.81-96. En Guardarrama Suárez I: *Introducción a la Fitoterapia.* Ed. Herbar, México.
- Marrazzo J. 2002. Vulvovaginal candidiasis. *Clin Evid.* 7:1784-96.
- Marrazzo J. 2003. Vulvovaginal candidiasis. Over the counter treatment doesn't seem to lead to resistance. *BMJ.* 326(7397):993-4.
- Marukami T, Kishi A, Yoshikawa M. 2001. Medical flowers IV. Marigold (2): Structures of new ionone and sesquiterpene glycosides from Egyptian *Calendula officinalis*. *Chem. Pharm Bull.* 49:974-8.
- Monteagudo E, Cepero V, Blanco F. 2004. Empleo del método alternativo del sube y baja para la determinación de la toxicidad aguda de la *Calendula officinalis*. *Rev Cubana Farm.* 38 (suplemento especial 2):146
- Ochoa A, Gross C, Armas A, Gutiérrez Y, Ferrera G, Baterrechea Y. 2007. Actividad antiinflamatoria de dos extractos flavonólicos de la *Petiveria alliacea* L., en ratas. *Rev Cubana de Farm.* 41 (suplemento especial 2):192.
- Ortiz C, Ley M, Llorente C, Almanza D. 2000. Vaginosis bacteriana en mujeres con leucorrea. *Rev Cubana Obstet Ginecol.* 26(2):74-81.
- Perurena Lancha M, Rodríguez Soto M, Fernández Andreu C, Martínez Machín G, Flores Claro M. 2003. Determinación de morfotipos de *Candida spp* en exudados vaginales. *Rev Cubana Med Trop.* 55(3):213-17.
- Perurena Lancha MR, Fernández Andreu CM, Martínez Machín G, Mendoza Llanes D, Valdés Ramos EA. 2006. *Candida dubliniensis*: necesidad de establecer un diagnóstico correcto. *Rev Cubana Med Trop.* 58(3):[aprox. 8p]. Disponible en: [http://www.bvs.sld.cu/revistas/mtr/vol58\\_3\\_06/mtr143\\_06.htm](http://www.bvs.sld.cu/revistas/mtr/vol58_3_06/mtr143_06.htm)
- Reef SE. 1995. Treatment options for vulvovaginal candidiasis. *Clin Infect Dis.* 20(S1):S80-S90.
- Schemigall J, Schnetz E, Hensel A. 2000. Evidence for bioadhesive effects of polysaccharides and polysaccharide-containing herbals in an ex vivo bioadhesion assay on buccal membranes. *Planta Med.* 66: 48-53.
- Sobel JD. 2003. Management of patients with recurrent vulvovaginal candidiasis. *Drugs.* 63(11):1059-66.
- Workowski KA. 2002. Sexually transmitted diseases treatment. Guidelines 2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 51(RR06):1-80.
- Yoshikawa M, Murakami T, Kishi A, Kageura T, Matsuda H. 2001. Medicinal flowers. III. Marigold (1): hypoglycemic, gastric emptying inhibitory, and gastroprotective principles and new oleanane-type triterpene oligoglycosides, calendasaponins A, B, C and D from Egyptian *Calendula officinalis*. *Chem Pharm Bull.* 49:863-70.
- Zitterl-Eglseer K, Sosa S, Jurenitch J, Schubert-Zsilavec M, Della R, Tubaro A, *et al.*. 1997. Antioedematous activities of the main triterpene diol ester of marigold (*Calendula officinalis* L.). *J Ethnopharmacol.* 57:139-44.