



RESPUESTA INMUNE Y RESISTENCIA A ANTIMICÓTICOS EN INFECCIONES VAGINALES CAUSADAS POR *Candida albicans*

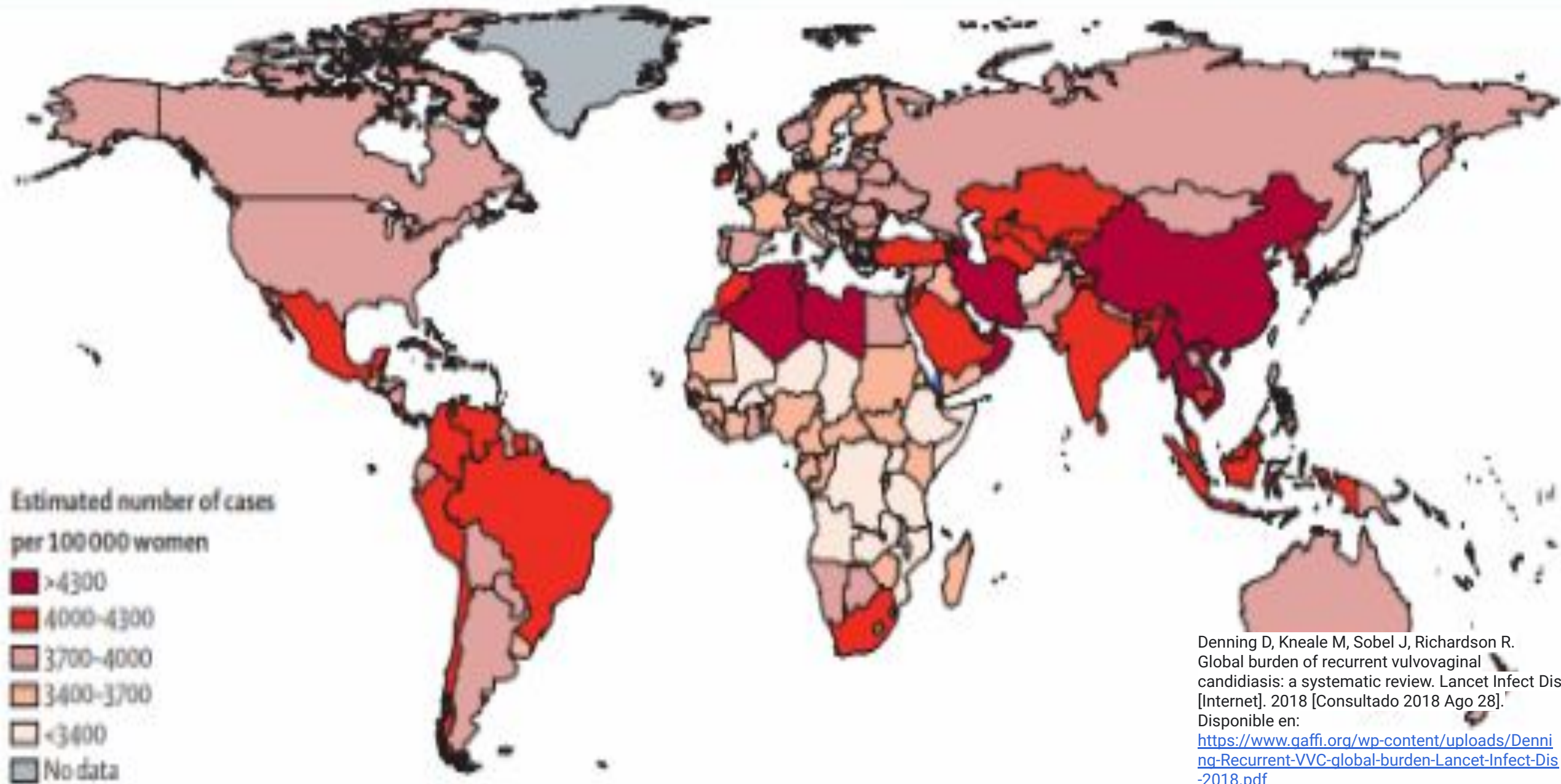
Estudiante

Jareth Danitza Lugo Casas

Asesora

M.Sc. Jeannette Navarrete O.

Facultad de ciencias de la salud
Programa de Bacteriología y Laboratorio Clínico
Noviembre del 2021
Bogotá D. C

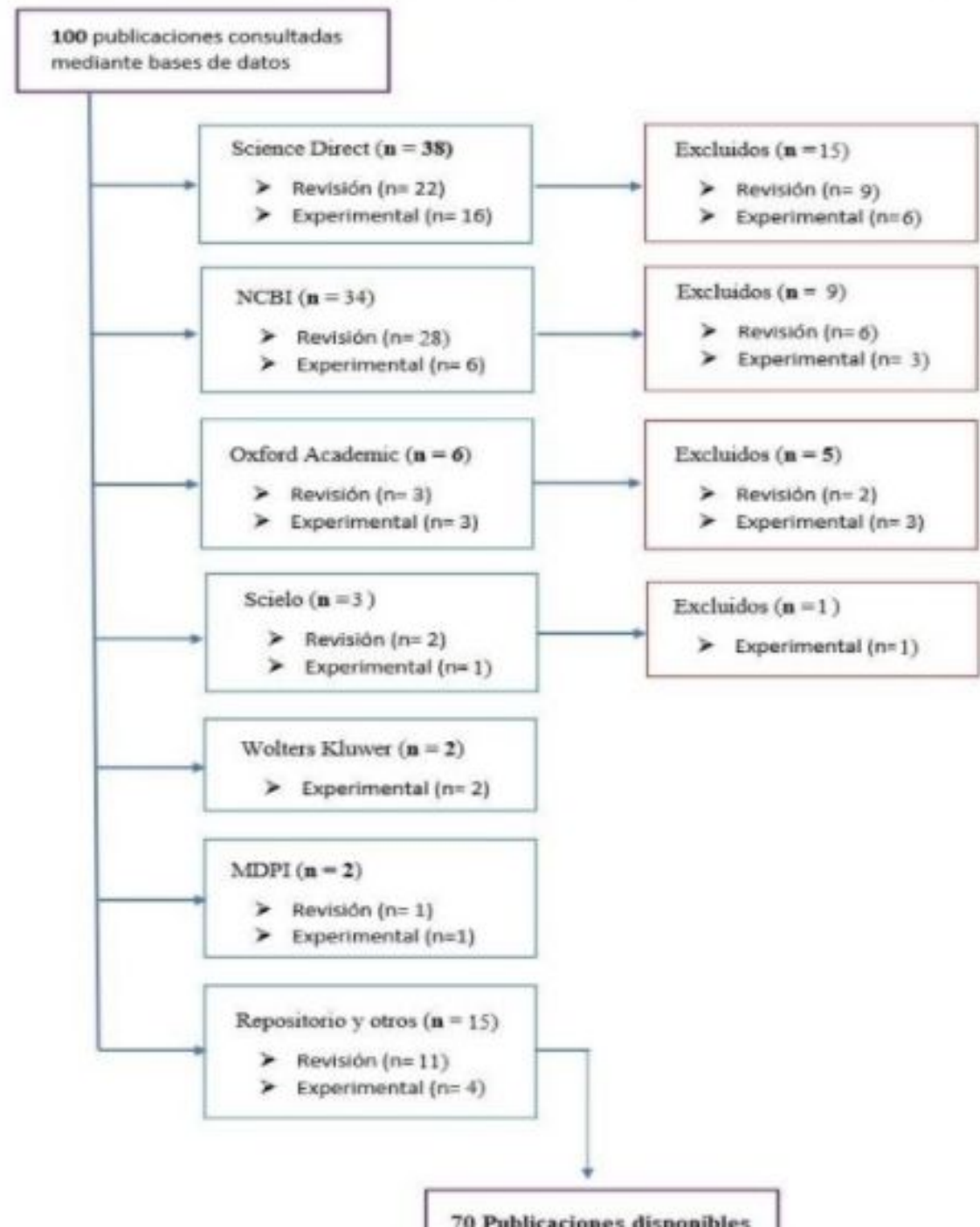


Denning D, Kneale M, Sobel J, Richardson R. Global burden of recurrent vulvovaginal candidiasis: a systematic review. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2018 [Consultado 2018 Ago 28]. Disponible en: <https://www.gaffi.org/wp-content/uploads/Denning-Recurrent-VVC-global-burden-Lancet-Infect-Dis-2018.pdf>



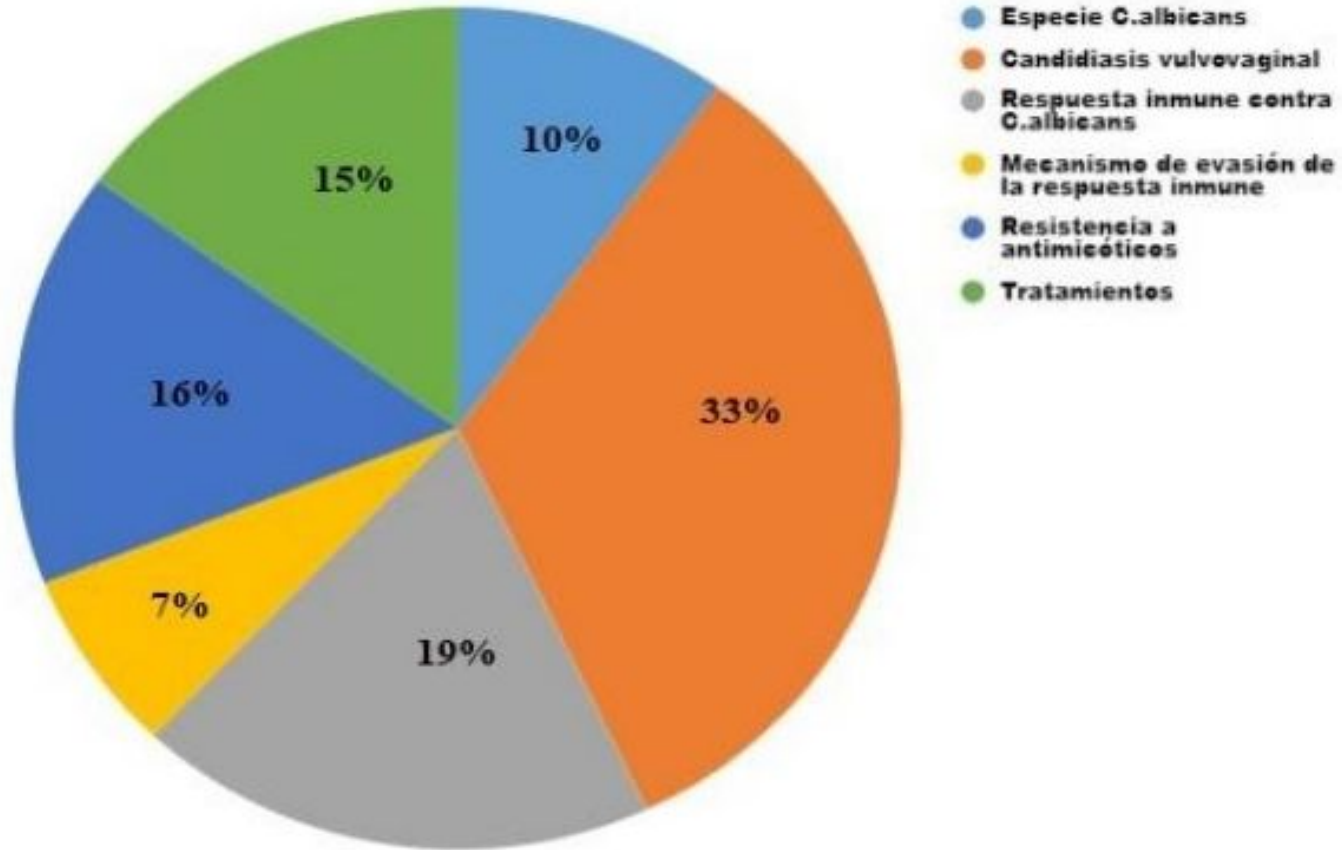
Publicaciones

Enero 2010 - febrero 2021



Distribución de los temas

Distribucion por tema



Candidiasis vulvovaginal

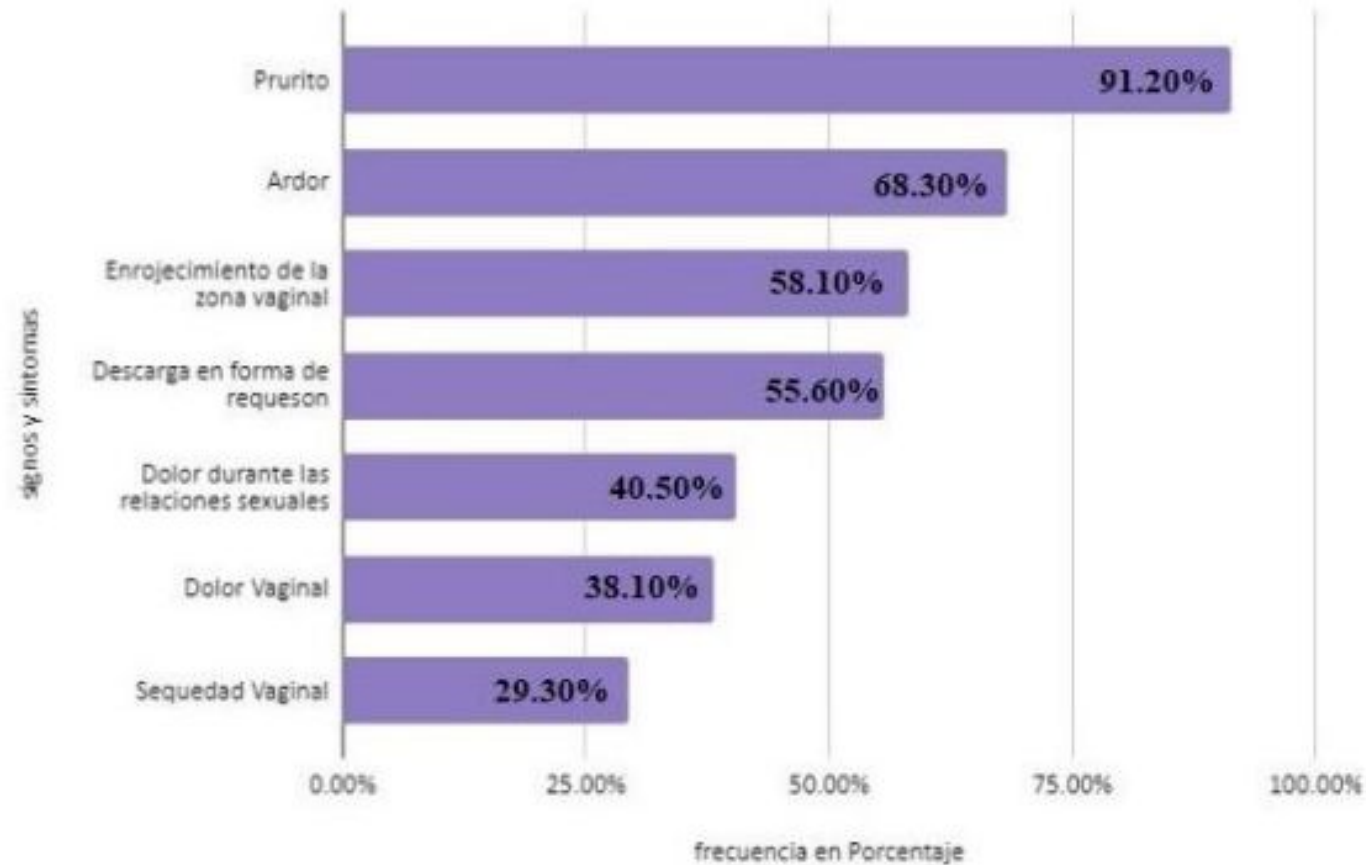
“Patogenia de *Candida albicans*: Carga global de candidiasis vulvovaginal recurrente: una revisión sistemática” Denning, et al.16

Respuesta inmune contra *C.albicans*

Interacción *Candida albicans*-Hospedero: un proceso complejo en el que la inmunidad innata juega un importante papel”. Alburquerque et al,

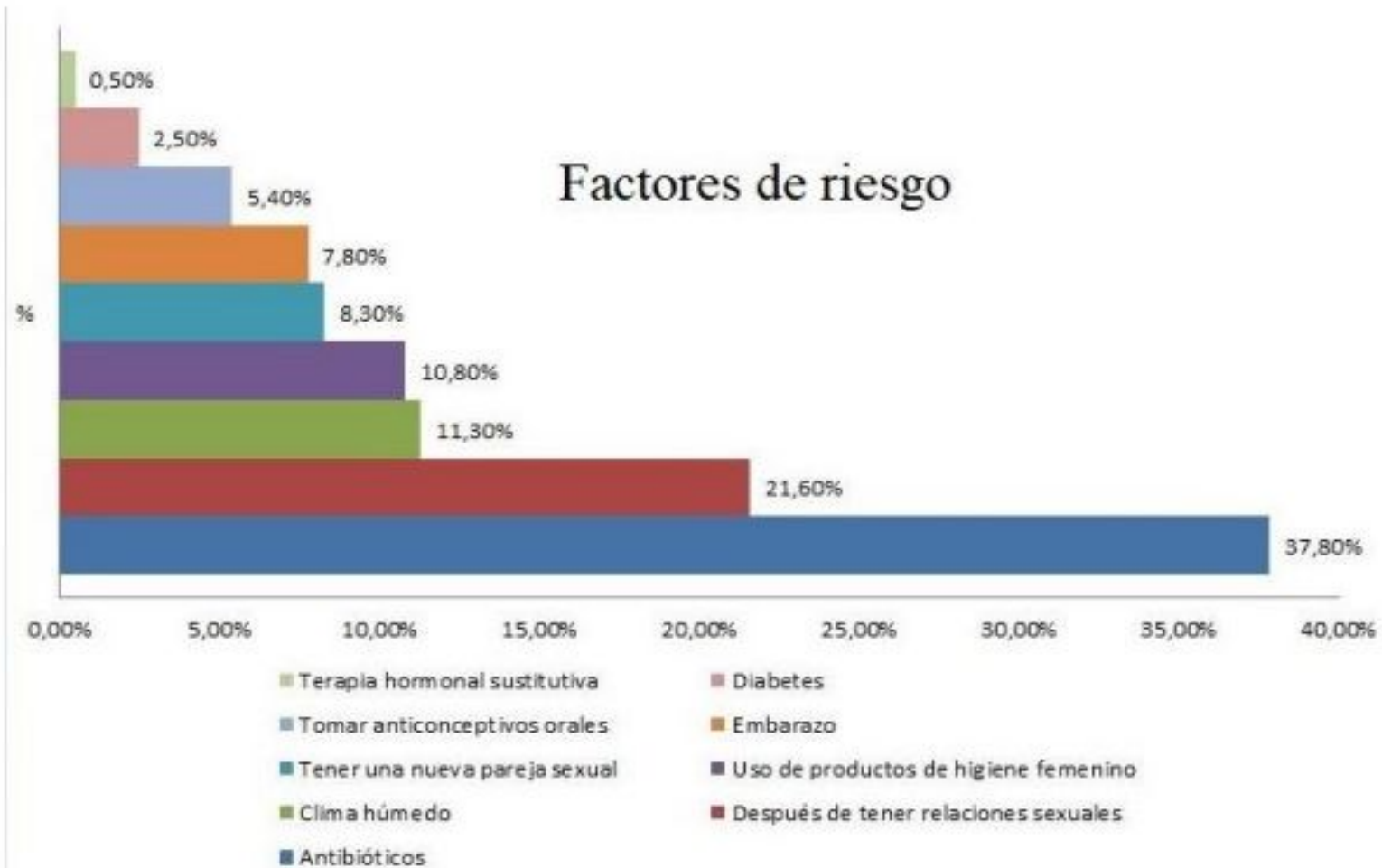
Descripción de signos y síntomas

Signos y síntomas VS Frecuencia en %



- “Candidiasis vulvovaginal como enfermedad crónica :criterios diagnósticos y definición” por Hong et al.5
- “Infección vulvovaginal por C.albicans: Patogénesis, inmunidad, y prospecto de vacunas” por Cassone et al22
- “Candidosis vaginal. Revisión de la literatura y situación de México y otros países latinoamericanos” por Pineda-Murillo et al 58.
- “Candidiasis genital” por Sobel63

FACTORES DE RIESGO



“Candidiasis genital” por Sobel63

“Infección vulvovaginal por Candida albicans: perspectivas de patogenia, inmunidad y vacunas” desarrollado por Cassone22

TRATAMIENTOS

Medicamento de elección son los antimicóticos de la familia de los azoles, en especial el fluconazol.

“Vulvovaginitis: detección y tratamiento de tricomoniasis, candidiasis vulvovaginal y vaginosis bacteriana” realizado por Van Schalkwyk, et al.6



<https://www.farmatodo.com.co/producto/1018401-fluconazol-mk-200mg>

**“Evaluación de geles mucoadhesivos con propóleo (EPP-AF) en el tratamiento preclínico de la infección vulvovaginal por candidiasis. Corporación de Enfermedades Infecciosas en Obstetricia y Ginecología”
Realizado por Aparecida A. et al.47**

Spence1¹

Hong et al⁵

Sobel⁸

Bongomin et al¹⁶

Alvarez C et al¹⁸

2010

2013

2016

2018

2018

- Descripción de la etiología, definición, incidencia, prevalencia, factores de riesgo y pronóstico de la Candidiasis vulvovaginal (CVV)

- Establecieron un conjunto de criterios diagnósticos para facilitar la identificación de la infección en mujeres con candidiasis vulvovaginal crónica

- Detalla la microbiología de *C. albicans*, la patogenia, los aspectos clínicos, el diagnóstico, el tratamiento, la resistencia a fluconazol y el papel de los probióticos en la candidiasis vulvovaginal recurrente. (CVVR)

- Publican “prevalencia global y multinacional de enfermedades micóticas-precisión estimada”

- Publican “Carga de infecciones micóticas en Colombia”
- Se realiza una comparación de las diferentes infecciones por hongos en Colombia.

2019

- “Infecciones por *Candida* y estrategias terapéuticas: mecanismos de acción para agentes tradicionales y alternativos

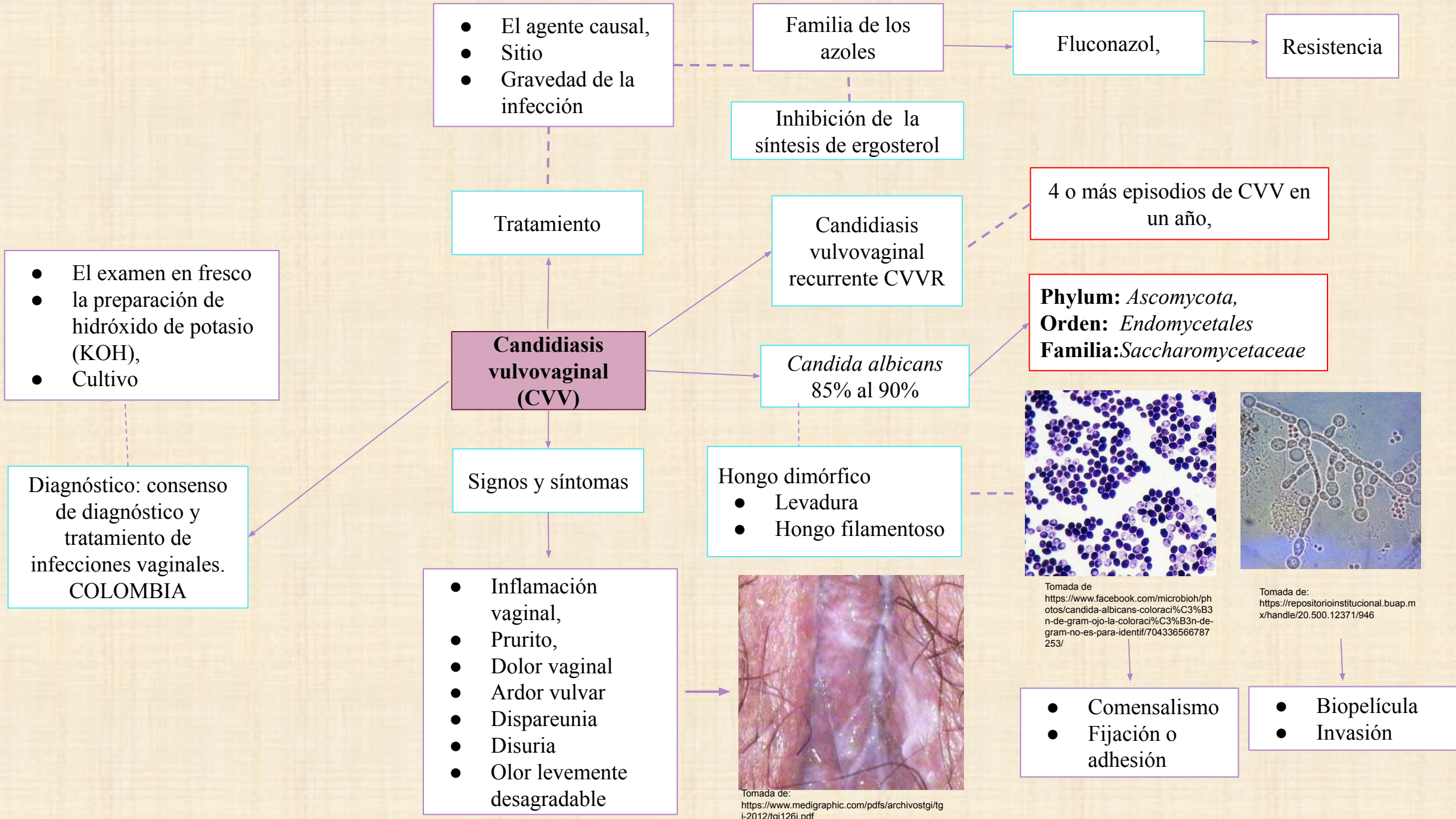
De Oliveira⁵⁰

OBJETIVO GENERAL

Describir la respuesta inmune y la resistencia a antimicóticos en infecciones vaginales causadas por *Candida albicans*.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- ❖ Describir los aspectos generales de *Candida*, tales como características morfológicas, estructura, cultivo y patogenicidad.
- ❖ Describir la respuesta inmune generada por *Candida albicans*, tanto innata como adaptativa.
- ❖ Identificar los mecanismos de evasión a la respuesta inmune por parte de *Candida albicans*.
- ❖ Identificar los mecanismos de resistencia a antimicóticos de *Candida albicans*, los aspectos genéticos y moleculares.



- El examen en fresco
- la preparación de hidróxido de potasio (KOH),
- Cultivo

Diagnóstico: consenso de diagnóstico y tratamiento de infecciones vaginales. COLOMBIA

- El agente causal,
- Sitio
- Gravedad de la infección

Tratamiento

Familia de los azoles

Fluconazol,

Resistencia

Inhibición de la síntesis de ergosterol

Candidiasis vulvovaginal recurrente CVVR

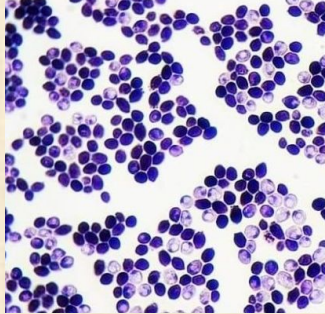
4 o más episodios de CVV en un año,

Candidiasis vulvovaginal (CVV)

Candida albicans
85% al 90%

Phylum: *Ascomycota*,
Orden: *Endomycetales*
Familia: *Saccharomycetaceae*

- Hongo dimórfico
- Levadura
 - Hongo filamentoso



Tomada de <https://www.facebook.com/microbioh/photos/candida-albicans-coloraci%C3%B3n-de-gram-ojo-la-coloraci%C3%B3n-de-gram-no-es-para-identif/704336566787253/>

Tomada de: <https://repositorioinstitucional.buap.mx/handle/20.500.12371/946>

Signos y síntomas

- Inflamación vaginal,
- Prurito,
- Dolor vaginal
- Ardor vulvar
- Dispareunia
- Disuria
- Olor levemente desagradable



Tomada de: <https://www.medigraphic.com/pdfs/archivostgi/tgi-2012/tgi126i.pdf>

- Comensalismo
- Fijación o adhesión

- Biopelícula
- Invasión

FAGOCITOSIS

Macrofagos

Células presentadoras de antígeno

Divididos en:

M1

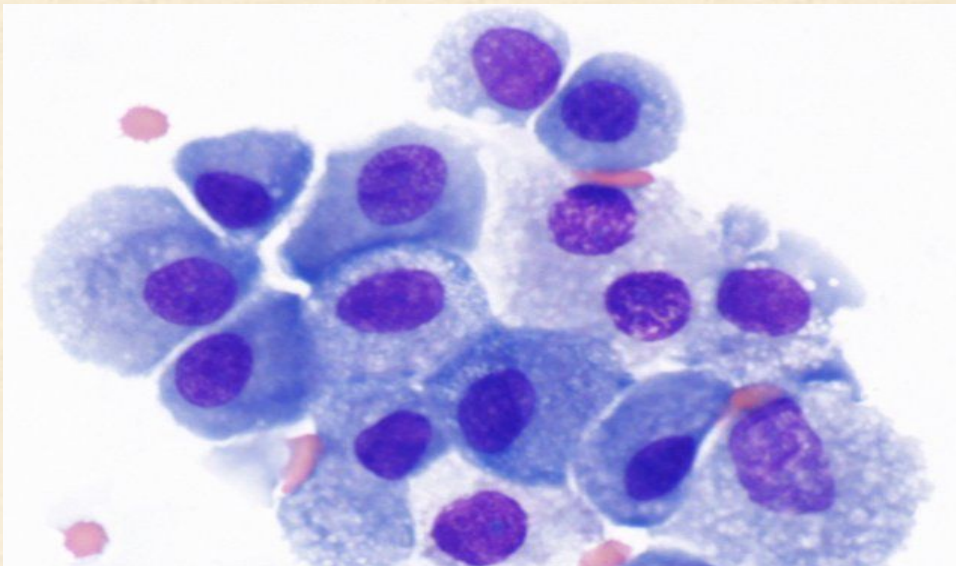
M2

Neutrófilos

Iniciación de la respuesta inflamatoria.

Gránulos

Trampas extracelulares (NET)



Tomada de :
<https://clustersalud.americaeconomia.com/tiinnovacion/los-macrofagos-demostran-ser-esenciales-para-un-ritmo-cardiaco-saludable>

RECEPTORES TIPO TOLL

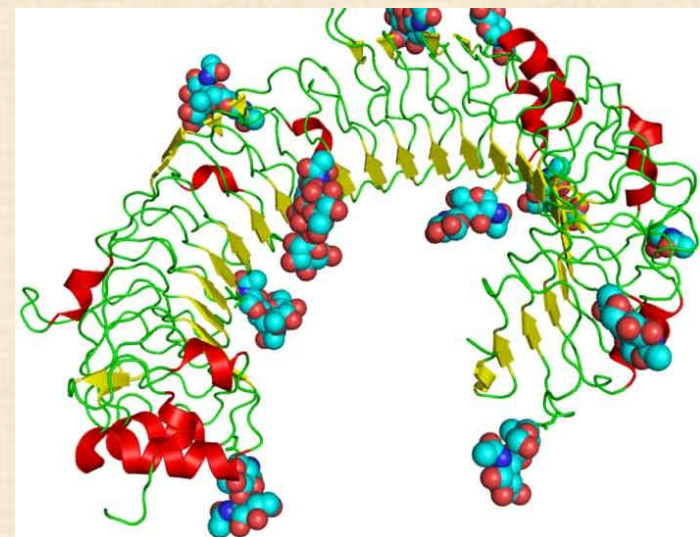
La PC de *C. albicans* > 3 polisacáridos

los receptores de lectina tipo C.

Reconocen PAMPs.

- Receptores de manosa.
- No -integrina capturadora de ICAM-3 específica de células dendríticas.
- Dectina-1 que reconoce 1,3-b-glucano.
- Dectina-2 reconoce estructuras con alta concentración de manosa.

INNATA



Tomada de :
<https://www.misistemaimune.es/inmunologia/componentes/receptores-de-tipo-toll-activadores-clave-de-la-respuesta-inmunologica>

CITOQUINAS

La lectina-2.

T Helper 17

Th1 > proliferacion de Th1

Th2

La activación de los receptores TLRs

Interacción entre los recep tipo NOD o NLRs, con las proteínas ASC y procaspasa-1

INNATA

COMPLEMENTO

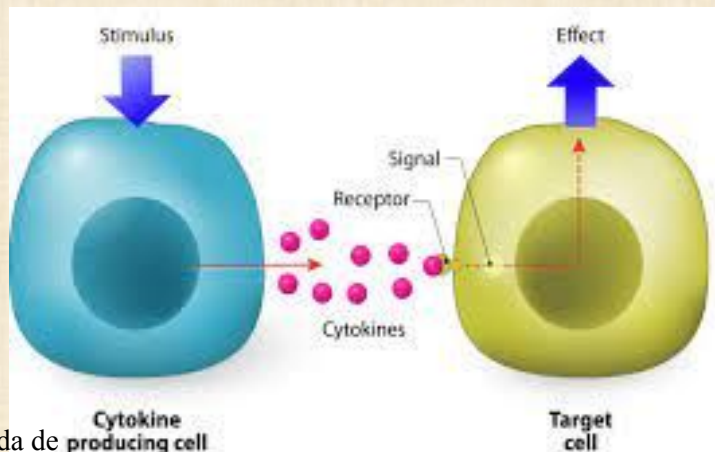
Se reconocen 3 vías de activación de complemento.

La vía clásica IgG e IgM

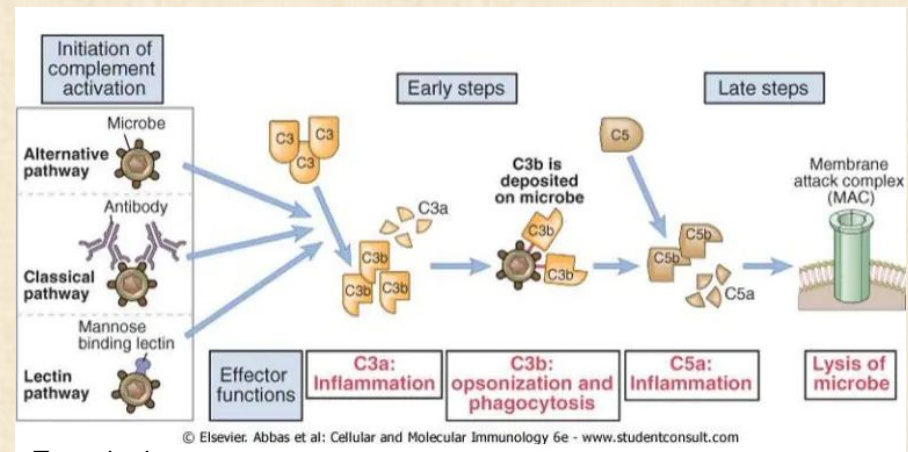
La vía alternativa 1gG4 - IgA.

La vía de la lectina

La finalidad de estas 3 vías es la producción de una enzima C3-convertasa



Tomada de misistemainmune.es/inmunologia/componentes/las-citoquinas-y-su-funcion-en-la-respuesta-inmunologica

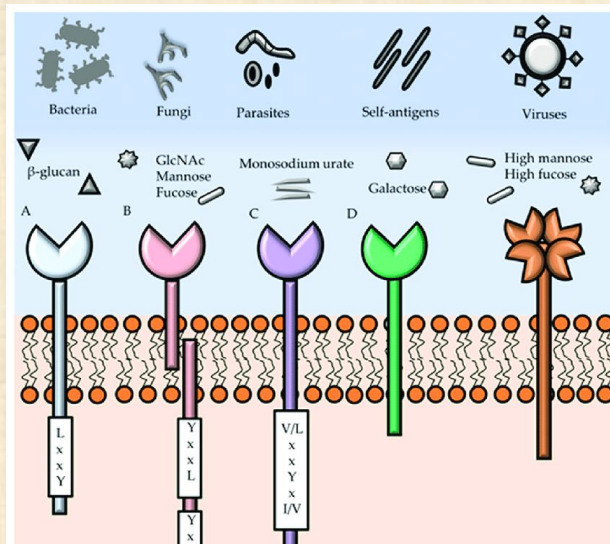


Tomada de : <https://es.slideshare.net/milton92/sistema-del-complemento-14532375>

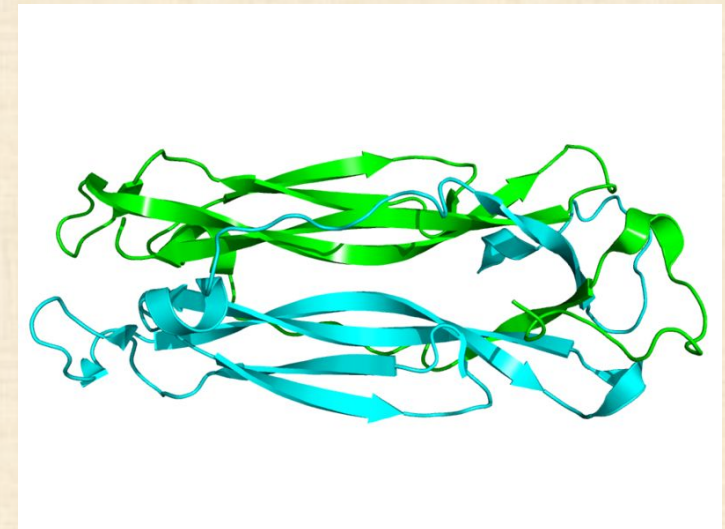
Respuesta inmune contra *Candida albicans*.

“Papel de los patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPS) en las respuestas inmunitarias a las infecciones por hongos” Mehdi Taghavi et al.28

“El papel de la IL-17 en la protección contra las infecciones de las mucosas por *Candida*” por Bennet G. et al.29



**PROCESO
MULTIFUNCIONAL**



https://es.wikipedia.org/wiki/Archivo:IL17F_1JPY.png

http://www.ehu.es/immunologia/iwiki/?2_1_Inmunidad_innata_frente_a_bacterias_extracelulares

LINFOCITOS T

El patógeno es reconocido por las CPA

las CPA se dirigirán a los órganos linfáticos secundarios.

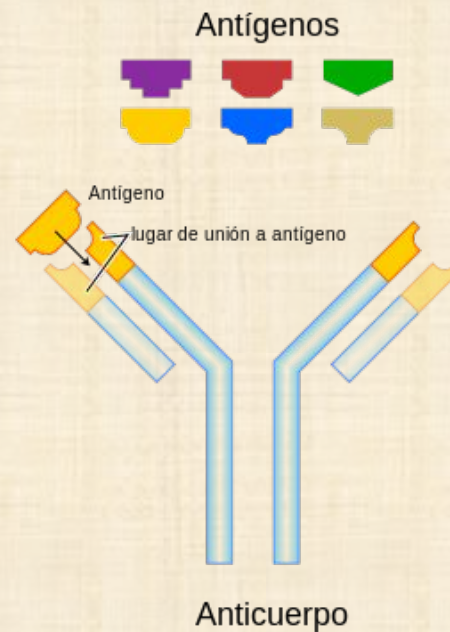
T CD4 helpers

Los péptidos asociados con MHC-II se presentarán en las células T CD4.

MHC- II

Proteínas exógenas.

ADAPTATIVA



LINFOCITOS B

Son las responsables de la síntesis de los anticuerpos

El mecanismo de acción.

Unión de las células T CD4 a complejos antígeno-MHC clase II de células B mediante los receptores de células T.

Resultando en la proliferación y diferenciación las células B entre células plasmáticas y células B de memoria;

las células plasmáticas liberan los anticuerpos específicos del antígeno

Neutralizan los componentes micóticos.

Deficiencias del sistema inmune que permite la presencia de infecciones de manera recurrente.

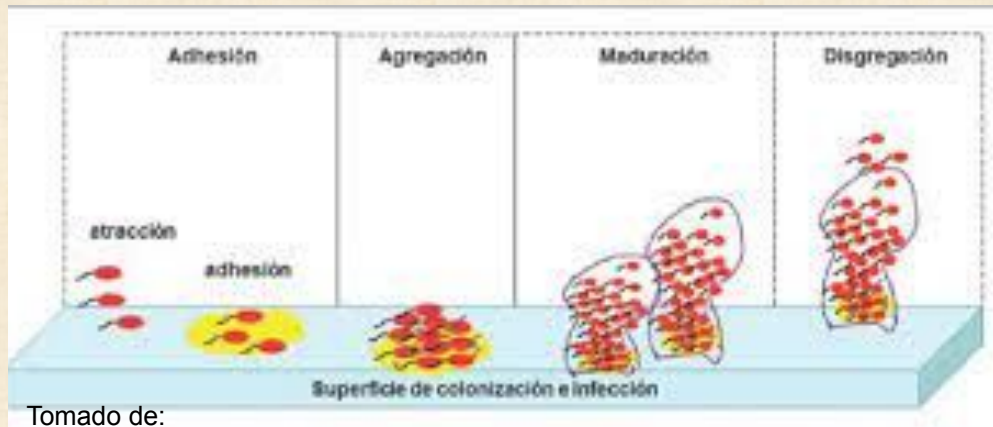
- Umbral de inflamación



Tomada de : <https://conceptodefinicion.de/inflamacion/>

Mecanismos de evasión de la respuesta inmune de Candida.

- La capacidad de transición de levadura a hifa.
- El encubrimiento de los PAMPs.
- Inhibición y degradación del complemento.
- Inhibición de la formación del fagolisosoma,
- Inhibición de la producción de IL-17



Tomado de:
http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1665-11462018000200079&lng=pt&nrm=iso



Producción de biopelícula

Este proceso se puede dividir en diferentes fases:

- Acondicionamiento,
- Adhesión,
- Síntesis de la matrix extracelular.
- Maduración.
- Dispersión.

RESISTENCIA A ANTIMICOTICOS

MECANISMOS	DESCRIPCION.
PUNTOS DE MUTACION EN EL GEN ERG11	SUSTITUCION DE UN AMINOACIDO QUE COMO RESULTADO GENERAL LA DISMINUCION DE LA SUSCEPTIBILIDAD AL FLUCONAZOL
AUMENTO EN LA EXPRESION DEL GEN ERG11	SE GENERA UNA MUTACION EN EL GEN QUE CODIFICA UN REGULADOR TRANSCRIPCIONAL DE ZINC Y ESTO GENERA UN AUMENTO EN LA RESISTENCIA AL FLUCONAZOL

RESISTENCIA A ANTIMICOTICOS

MECANISMOS	DESCRIPCION.
TAC1 (ACTIVADOR TRANSCRIPCIONAL DE LOS GENES CDR)	DEBIDO A QUE TAC1 Y EL GEN ERG11 SE ENCUENTRAN EL BRAZO IZQUIERDO DEL CROMOSO 5, SE GENERA UNA HIPERACTIVIDAD DE TAC1 QUE RESULTA EN LA MUTACION DE ERG11 QUE SE VE TRADUCIDO EN UN NIVEL ALTO DE RESISTENCIA A LOS AZOLES.
LaMdr1p	ES UNA BOMBA DE SALIDA QUE NORMALMENTE SE EXPRESA EN NIVELES NO TAN DETECTABLES EN CEPAS DE <i>C. albicans</i> DE TIPO SALVAJE , SIN EMBARGO SE ENCUENTRA SOBRE EXPRESADA EN ALGUNOS AISLAMIENTOS DE <i>C. albicans</i> RESISTENTE A FLUCONAZOL

RESISTENCIA A ANTIMICOTICOS

MECANISMOS	DESCRIPCION.
INACTIVACION DEL GEN ERG3,	CODIFICA PARA LA SINTESIS DE LA ENZIMA, ERGOSTEROL ESTEROL 5,6 DESATURASA(ERG3P). LA ERG3P CATALIZA Y CONVIERTE LOS INTERMEDIOS DEL ESTEROL 14 α -METILADO NO TOXICO, QUE SE ACUMULAN DURANTE EL TRATAMIENTO CON EL AZOL, Y LO CONVIERTE EN EL ESTEROL TOXICO 14 α -metilergosta-8,24 (28) -dien-3 β , 6 α -diol.
LA BIOPELICULA	ES UNA BIOPELICULA ESTABLE BASADA EN UNA MATRIX EXTRACELULAR, QUE ES ESENCIAL PARA EL ESCUDO DE <i>C.albicans</i> CONTRA LOS ANTIMICOTICOS,

CONCLUSIONES

- ❖ La Candidiasis vulvovaginal es la segunda causa de consulta a ginecología a nivel mundial, y se presenta por lo menos una vez en la vida en el 85 a 90 % de las mujeres, su agente etiológico más común es *C.albicans*, seguido por especies no albicas como *C. glabrata*.
- ❖ Los signos y síntomas presentes en la candidiasis vulvovaginal varían según la mujer, y el curso, evolución y pronóstico de la infección depende de factores ambientales, genéticos e incluso inmunológicos, así mismo el consumo de antimicrobianos y el umbral de la inflamación son dos factores importantes que juegan un papel crucial en el desarrollo de la fase crónica de la infección conocida como Candidiasis vulvovaginal recurrente.

- ❖ La resistencia a agentes antimicrobianos es una realidad y una preocupación en el mundo actual, ya que cada día el nivel de susceptibilidad que presentan los microorganismos es menor, debido a los cambios genéticos y moleculares que se desarrollan a causa del uso no controlado de estos fármacos, por eso es importante educar a las personas sobre la importancia de no auto medicarse y cumplir con la dosificación y tiempo de tratamiento en caso de prescripción, ya que el tratamiento para infecciones complicadas debido a patógenos resistentes, multirresistentes y extremo drogoresistentes, es arduo y puede presentar complicaciones.
- ❖ La búsqueda y desarrollo de fármacos alternativos como los péptidos antimicrobianos (PAMs) marca el inicio de una nueva era de agentes terapéuticos que permitan el tratamiento efectivo contra diferentes patógenos, y que permiten la mejora de la calidad de vida de las pacientes.

RECOMENDACIONES

- ❖ Realizar estudios en Colombia que permitan conocer el estado actual en cuanto infecciones vulvovaginales causadas por *C.albicans*
- ❖ Realizar campañas educativas para la población sobre la importancia de ir a consulta médica al presentar alguno de los signos y síntomas de la infección y no realizarse un autodiagnóstico, así como sobre los riesgos y desventajas de la automedicación.
- ❖ Realizar más estudios e indagaciones sobre posibles tratamientos alternativos contra infecciones fúngicas

AGRADECIMIENTOS

- A la asesora a M.Sc. Jeannette Navarrete O. por su compromiso y orientación durante el desarrollo del trabajo.
- A la Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca y a sus docentes, los cuales me brindaron una educación integral y las bases teóricas para el desarrollo del tema.
- A los Jurados Yaneth Lopez y Patricia Izasa, por su dedicación y valiosos aportes en mi trabajo.
- A todas las personas que colaboraron directa o indirectamente en el desarrollo y finalización del trabajo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Spence. Candidiasis (vulvovaginal). BMJ Clin Evid [Internet]. 2010 [Consultado octubre 5 de 2020]; 01:815. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2907618/pdf/2010-0815.pdf>
2. Marchaim MD, Lemanek L, Bheemreddy S, Keith K, Sobel JD. Vulvovaginitis por Candida albicans resistente a fluconazol. Obstetrics & Gynecology [Internet]. 2012 [Consultado octubre 5 de 2020]; 120 (6): 1407- 1414. Disponible en: https://journals.lww.com/greenjournal/Fulltext/2012/12000/Fluconazole_Resistant_Candida_albicans.22.aspx
3. Rad MM, Zafarghandi MS, Zabihi MA, Tavallaee M, Mirdamadi Y. Identification of Candida Species Associated with Vulvovaginal Candidiasis by Multiplex PCR. Hindawi Publishing Corporation Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology [Internet]. 2012 [Consultado octubre 5 de 2020]; 2012: 5. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/idog/2012/872169/>
4. Tenorio A. identificación presuntiva de Candida albicans basado en la morfología de la colonia en agar chocolate. Rev Esp Quimioter [Internet]. 2013 [Consultado marzo 24 de 2021]. Disponible en: <https://seq.es/seq/0214-3429/26/3/tenorio.pdf>
5. Hong E, Dixit B, Fidel PL, Bradford J, Fischer G. Candidiasis vulvovaginal como enfermedad crónica: criterios diagnósticos y definición. Journal of Lower Genital Tract Disease [Internet]. 2014 [Consultado octubre 5 de 2020]; 18 (1): 31-38. Disponible en: https://journals.lww.com/jlgt/Abstract/2014/01000/Vulvovaginal_Candidiasis_as_a_Chronic_Disease_.6.aspx
6. Van Schalkwyk J, Mark HY. Vulvovaginitis: detección y tratamiento de tricomoniasis, candidiasis vulvovaginal y vaginosis bacteriana. Revista de obstetricia y ginecología de Canadá [Internet]. 2015 [Consultado octubre 5 de 2020]; 37(3). Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1701216315303169>
7. Aguin TJ, Sobel JD. Candidiasis vulvovaginal en el embarazo. Informes actuales sobre enfermedades infecciosas [Internet]. 2015 [Consultado octubre 5 de 2020]; 17 (30). Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11908-015-0462-0>
8. Sobel JD. Recurrent vulvovaginal candidiasis. Revista estadounidense de obstetricia y ginecología [Internet]. 2016 [Consultado octubre 6 de 2020]; 214(1): 15-21. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0002937815007164>
9. Pappas P, Kauffman C, Andes D, Clancy C, Marr K, Zeichner L, Reboli A, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America [Internet]. 2016 [Consultado marzo 22 de 2021]; 62. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4725385/>
10. Gunther L, de Souza Bonfim, Takahachi G, Mayumi M, Miyamoto S, Lopes M, et al. Highlights Regarding Host Predisposing Factors to Recurrent Vulvovaginal Candidiasis: Chronic Stress and Reduced Antioxidant Capacity [Internet]. 2016 [Consultado marzo 22 de 2021]; 11 (7): 1-14. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4944939/>

11. Mtiba L, Fakhfakh N, Belhadj S, Salah N, Kallel N. Vulvovaginal candidiasis: Etiology, symptomatology and risk factors Les candidoses vulvovaginales : étiologies, symptômes et facteurs de risqué [Internet]. 2017 [Consultado marzo 22 de 2021]; 27 (2): 153- 158. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1156523316301421?via%3Di>
12. Mucci MJ, Cuestas ML, Landanburu MF, Mujica MT. Prevalencia de Candida albicans, Candida dubliniensis y Candida africana en mujeres embarazadas con candidiasis vulvovaginal en Argentina [Internet]. 2017 [Consultado marzo 22 de 2021]; 34 (2): 72-76. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1130140616300857>
13. Raphaelids L. Candidiasis vulvovaginal recurrente idiopática [Internet]. 2017 [Consultado marzo 22 de 2021]; 13 (2): 178-179. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1555415516306833>
14. Hazirolan G, Altun H, Gumral R, Gursesoy, Otlu, Sancak. Prevalencia de Candida africana y Candida dubliniensis, en candidiasis vulvovaginal: primeros aislamientos turcos de Candida africana de candidiasis vulvovaginal [Internet]. 2017 [Consultado marzo 22 de 2021]; 27 (3): 376-381. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1156523317300094>
15. Blostein F, Levin-Sparenberg E, Wagner J, Foxman B. Recurrent vulvovaginal candidiasis. Annals of Epidemiology [Internet]. 2017 [Consultado octubre 6 de 2020]; 27 (9): 575-582. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1047279717302685>
16. Denning DW, Kneale MW, Sobel JD MD. Global burden of recurrent vulvovaginal candidiasis: a systematic review. Enfermedades Infecciosas [Internet]. 2018 [Consultado octubre 6 de 2020]; 18 (11): 339- 347. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1473309918301038>
17. Bongomin F, Gago S, Oladele R, Denning D. Global and Multi-National Prevalence of Fungal Diseases—Estimate Precision. Journal of Fungi. [internet] 2017 [consultado 15 abril de 2021]; 3(4): 57. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5753159/>
18. Alvarez C, Cortes J, Denning D. Burden of Fungal Infections in Colombia. [internet] 2018 [consultado abril 7 de 2021]; 1-3. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29561795/>
19. Cavalheiro, Teixeira. Candida Biofilms: Threats, Challenges, and Promising Strategies [Internet]. 2018 [Consultado marzo 22 de 2021]; 5(8). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5816785/>
20. Mankanjuola, Bongomin, Fayemiwo. An Update on the Roles of Non-albicans Candida Species in Vulvovaginitis [Internet]. 2018 [Consultado marzo 22 de 2021]; 4 (121). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6309050/>
21. Alburquenque C, Tapia C. Interacción Candida albicans-Hospedero: un proceso complejo en el que la inmunidad innata juega un importante papel. [internet] 2013 [consultado abril 9 de 2021] disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-708085>
22. Cassone A. Vulvovaginal Candida albicans infection: Pathogenesis, immunity and vaccine prospects. BJOG [Internet]. 2014 [Consultado octubre 5 de 2020]; 122: 785–794. Disponible en: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/1471-0528.12994>

23. Moragues MD, Rementeria A, Sevilla MJ, Eraso E, Quindos G. Antígenos de *Candida* y respuestas inmunitarias: implicaciones para una vacuna. *Journal Expert Review of Vaccines* [Internet]. 2014 [Consultado octubre 5 de 2020]; 13(8), 1001–1012. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1586/14760584.2014.932253>
24. Whibley N, Gaffen S. Beyond *Candida albicans*: Mechanisms of immunity to non-*albicans* *Candida* species [Internet]. 2015 [Consultado marzo 22 de 2021]; 76(1): 42–52. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4573358/#!po=46.9697>
25. Kashem S, Kaplan D. Inmunidad cutánea a *Candida albicans*. *Trends in immunology* [Internet]. 2016 [Consultado octubre 6 de 2020]; 37 (7): 440-450. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1471490616300291>
26. Talaei, Sheikhabaei, Ostadi, Hakemi, Meidani, Naghshineh, et al. Recurrent Vulvovaginal Candidiasis: ¿Could It Be Related to Cell-Mediated Immunity Defect in Response to *Candida* Antigen? [Internet]. 2017 [Consultado marzo 22 de 2021]; 11(3):134–141. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5582140/>
27. Miró MS, Rodríguez E, Vigezz C, Icely PA, Gonzaga de Freitas Araújo M, Riera FO, et al. Vulvovaginal candidiasis: An old disease with new challenges. *Revista Iberoamericana de Micología* [Internet]. 2017 [Consultado octubre 6 de 2020]; 34(2): 65-71. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1130140617300281>
28. Taghavia M, Khosravia A, Mortazb E, Nikaeina D, Athari SS. Role of pathogen-associated molecular patterns (PAMPS) in immune responses to fungal infections. *European Journal of Pharmacology* [Internet]. 2017 [Consultado octubre 6 de 2020]; 808: 8-13. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0014299916307063>
29. Mengesha BG, Conti HR. The Role of IL-17 in Protection against Mucosal *Candida* Infections. *J. Fungi* [Internet]. 2017 [Consultado octubre 6 de 2020]; 3 (4): Disponible en: <https://www.mdpi.com/2309-608X/3/4/52>
30. De Bernardis F, Graziani S, Tirelli F, Antonopoulou S. *Candida* vaginitis: virulence, host response and vaccine prospects. *Medical Mycology* [Internet]. 2018 [Consultado octubre 6 de 2020]; 56: 26-31. Disponible en: https://academic.oup.com/mmy/article/56/suppl_1/S26/4925975
31. Yano, Peters, Noverr, Fidel. Novel Mechanism behind the Immunopathogenesis of Vulvovaginal Candidiasis: “Neutrophil Anergy” [Internet]. 2018 [Consultado marzo 22 de 2021]; 86 (3): 684-687. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5820946/pdf/e00684-17.pdf>
32. N, Singh J, Kaur M. Inmunopatología de las infecciones vulvovaginales recurrentes: nuevos aspectos y direcciones de investigación. *Front Immunol.* [internet] 2019 [Consultado el marzo 24 de 2021] 10: 2034. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6722227>
33. Pathakumari A, Liang G, Liu W. Immune defense to invasive fungal infections: A comprehensive review. *Biomedicine & Pharmacotherapy* [Internet]. 2020 [Consultado octubre 6 de 2020]; 130. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0753332220307435>
34. Rodríguez C, Martínez E, Carnero M, López A, Fabbrocini G, Fida M. Patogenia y relevancia clínica de las biopelículas de *Candida* en la candidiasis vulvovaginal. *Frontiers in microbiology.* [internet] 2020 [consultado marzo 25 de 2021]; 11. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2020.01111/full> Pathogenesis and Clinical Relevance of *Candida* Biofilms in Vulvovaginal Candidiasis (nih.gov)
35. Gonçalves B, Ferreira C, Alves CT, Henriques M, Azeredo J, Silva S. Vulvovaginal candidiasis: Epidemiology, microbiology and risk factors. *Revisões críticas em microbiologia* [Internet]. 2015 [Consultado octubre 5 de 2020]; 42 (6): 905-927. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/1040841X.2015.1091805>

36. Chandra J, Mukherjee P. Candida Biofilms: Development, Architecture, and Resistance [Internet]. 2015 [Consultado marzo 22 de 2021]; 3(4). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4566167/#!po=54.6875>
37. Jabra-Rizk, Kong E, Tsui C, Nguyen M, Clancy C, Fidel P, et al. Candida albicans Pathogenesis: Fitting within the Host-Microbe Damage Response Framework [Internet]. 2016 [Consultado marzo 22 de 2021]; 84(10): 2724–2739. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5038058/>
38. Whaley S, Berkow E, Rybak J, Nishimoto A, Barker K, Rogers D. Resistencia a los antimicóticos azólicos en Candida albicans y especies emergentes de Candida no albicans [Internet]. 2016 [Consultado marzo 22 de 2021]; 7: 2173. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5226953/>
39. Rodrigues, Rodrigues, Silva, Henriques. Candida glabrata Biofilms: ¿How Far Have We Come? [Internet]. 2017 [Consultado marzo 22 de 2021]; 3(11): 1-30. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5715960/>
40. Silva, Rodrigues, Araújo, Rodrigues, Henriques. Candida Species Biofilms' Antifungal Resistance [Internet]. 2017 [Consultado marzo 22 de 2021]; 3(8): 1-17. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5715972/pdf/jof-03-00008.pdf>
41. Bitew A, Abebaw Y. Candidiasis vulvovaginal: distribución de especies de Candida y su patrón de susceptibilidad antifúngica. Salud de la mujer BMC [Internet]. 2018 [Consultado octubre 6 de 2020]; 18 (94). Disponible en: <https://bmcwomenshealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12905-018-0607-z>
42. Cerdeira C, Carnero M, Molares A, Lopez A, Fabbrocin G, Bardhi B, et al. Biofilms y candidiasis vulvovaginal. Colloids and Surfaces B: Biointerfaces. [Internet] 2019 [Consultado marzo 23 de 2021] Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0927776518307884>
43. Krishnasamy L, Rubinic D, Senthilganeshe J, Saikumara C, Kumaramanickavel G, Arunie W, et al. Phylogenetic characterization of biofilm forming multidrug resistant Candida albicans and Non albicans Candida causing vulvovaginal candidiasis. Gene Reports. [internet] 2020 [consultado Marzo 24 de 2021]:19. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2452014420300583>
44. Rodrigues M, Gomes F, Rodrigues C. Biofilms mixtos de Candida spp./Bacteria. J Fungi (Basilea).[internet] 2020 [Consultado Marzo 24 de 2021]; 6 (1): 5. Disponible en: Candida spp./Bacteria Mixed Biofilms (nih.gov)
45. Talapko J, Juzbašić M, Matijević T, Pustijanac E, Bekić S, Kotris I. Candida albicans : los factores de virulencia y las manifestaciones clínicas de la infección. J Fungi(Basilea).[internet] 2021 [Consultado marzo 26 de 2021]; 7 (2): 79. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7912069/>
46. Rojas A, Pérez J, Hernández J, Zapata Y. Análisis cuantitativo de la expresión de genes de resistencia a fluconazol en cepas de Candida albicans aisladas al ingreso de adultos mayores a una unidad de cuidados intensivos de Manizales, Colombia. [internet] 2020 [consultado abril 13 de 2021] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7357389/pdf/2590-7379-bio-40-01-153.pdf>
47. Aparecida A, Alves de Castro P, Henriques A, Silveira V, Bom VP, Piacuzzi R, et al. Evaluation of Mucoadhesive Gels with Propolis (EPP-AF) in Preclinical Treatment of Candidiasis Vulvovaginal Infection. Corporation Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology [Internet].2013 [Consultado octubre 5 de 2020]; 2013: 18. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/ecam/2013/641480/>
48. Scarsini M, Tomasinsig L, Arzese A, D'Este F, Oro D, Skerlavaj B. Actividad antifúngica de los péptidos de catelicidina contra cultivos planctónicos y de biopelículas de especies de Candida aisladas de infecciones vaginales [Internet]. 2015 [Consultado marzo 22 de 2021]; 71: 211- 221. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0196978115002193>
49. Campos LM, de Melo L, Lemos ASO, Guedes MC, Silva TP, Figueiredo GF, et al. Mitracarpus frigidus: un antifúngico prometedor en el tratamiento de la candidiasis vulvovaginal. Cultivos Industriales y productos [Internet]. 2018 [Consultado octubre 6 de 2020]; 123: 731-739. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0926669018306381>

50. De Oliveira Santos, Vasconcelos, Lopes, de Sousa Cartágenes, Filho, Nascimento, et al. Infecciones por *Candida* y estrategias terapéuticas: mecanismos de acción para agentes tradicionales y alternativos [Internet]. 2018 [Consultado marzo 22 de 2021]; 9:1351. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6038711/>
51. Li T, Liu Z, Zhang X, Chen X, Wang S, . Therapeutic effectiveness of type I interferon in vulvovaginal candidiasis. *Microbial pathogenesis*. [internet] 2019 [Consultado marzo 22 de 2021] Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S088240101930186X>
52. Olascoaga K, Sánchez G, Carmona I, Galicia M, Gómez A, Islas S, et al. Péptidos antimicrobianos, una alternativa prometedora para el tratamiento de enfermedades infecciosas. [Internet] 2018. [consultado abril 14 de 2021]. Disponible en: <https://www.karger.com/Article/Abstract/501946#:~:text=Los%20PAM%20pueden%20ser%20una,virus%2C%20hongos%20y%20par%C3%A1sitos>.
53. Santos A, Gonçalves S , Sousa V, Correa G , Daflon M., Chorilli M. Recent advances in hydrogels as strategy for drug delivery intended to vaginal infections. *International Journal of Pharmaceutics*. [internet] 2020 [Consultado marzo 22 de 2021];590. Disponible en: Recent advances in hydrogels as strategy for drug delivery intended to vaginal infections - ScienceDirect
54. da Silva S, Nunesde S, Vianna R, Teixeira J, Borges L, Correa A et al. Actividad antifúngica in vivo de nanoemulsiones que contienen aceites esenciales de eucalipto o limoncillo en un modelo murino de candidiasis vulvovaginal. *Revista de ciencia y tecnología de administración de medicamentos*. [internet] 2020 [consultado marzo 24 de 2021]; 57. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1773224719318416>
55. Quintana S, Díaz P, Mazón G, Arias D, Calderón M ,Herrera A. Genoma de *Candida albicans* y resistencia a las drogas. *Salud Uninorte*. [internet] 2017[consultado abril 12 de 2021]; 33 (3): 438-450. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/sun/v33n3/2011-7531-sun-33-03-00438.pdf>
56. I. Samanta, Cutaneous, Subcutaneous and Systemic Mycology. *Veterinary Mycology*. [internet] 2015 [consultado abril 19 de 2021] DOI 10.1007/978-81-322-2280-4_4 Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7122059/pdf/978-81-322-2280-4_Chapter_4.pdf
57. Mahmoudi M, Zafarghandi S, Abbasabadi B, Tavallaee M. La epidemiología de las especies de *Candida* asociadas con la candidiasis vulvovaginal en una población de pacientes iraníes. [Internet]. 2011 [Consultado marzo 22 de 2021]; 155 (2): 199- 203. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0301211510005701><https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0301211510005701>
58. Pineda J, Cortés A, Uribarren Teresita, Castañón Laura. *Rev. Méd. Risaralda*. Candidosis vaginal. Revisión de la literatura y situación de México y otros países latinoamericanos. [internet] 2017 [consultado abril 12 de 2021]; ; 23 (1): 38 - 44. disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/rmri/v23n1/v23n1a09.pdf>
59. Alves R, Barata-Antunes C, Casal M, Brown A, Van Dijck P, Paiva S. Adaptarse para sobrevivir: cómo *Candida* supera las limitaciones impuestas por el anfitrión durante la colonización humana. *PLoS Pathog*. [Internet] 2020 [consultado marzo 25 de 2021]; 16 (5): e1008478. Disponible en: [ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7241708/](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7241708/)
60. Harpf V, Rambach G, Würzner R, Lass-Flörl C, Speth C. *Candida* y complemento: nuevos aspectos en una vieja batalla. *Front Immunol*. [Internet] 2020 [Consultado Marzo 25 de 2021]; 11: 1471. Disponible en: *Candida* and Complement: New Aspects in an Old Battle (nih.gov)
61. Djohan, Angora, Vanga-Bosson, Konaté, Kassi, Barro, et al. Candidiasis vulvovaginal recurrente en Abidján (Costa de Marfil): etiología y factores asociados [Internet]. 2018 [Consultado marzo 22 de 2021]; 29 (2): 127- 131. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S115652331830283X>
62. Turner S, Butler G. The *Candida* Pathogenic Species Complex [Internet]. 2011 [Consultado marzo 22 de 2021]; 17 (30). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4143104/>
63. Sobel J. Candidiasis Genital. *Medicine*, [internet] 2014. [Consultado marzo 21] Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1357303914001078>
64. Yano J, Sobel J , Nyirjesy P, Sobel R , Williams V, Yu Q, et al. Current patient perspectives of vulvovaginal candidiasis: incidence, symptoms, management and posttreatment outcomes. *BMC Womens Health*. [Internet] 2019 [consultado marzo 22 de 2021]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6441174/>

65. de Bedout C. Candida y candidiasis invasora: un reto continuo para su diagnóstico temprano. Infectio. [internet] .2010 [consultado mayo 31 de 2021]; 14(S2): S159-S171. Disponible en: <https://www.revistainfectio.org/index.php/infectio/article/view/27/39>
66. Guevara M, Urcia F, Casquero J. Manual de procedimientos y técnicas de laboratorio para la identificación de los principales hongos oportunistas causantes de micosis humanas. Medicina & Laboratorio, [internet] 2010 [consultado mayo 31 de 2021]; Volumen 16, Números 7-8. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/medlab/myl-2010/myl1107-8d.pdf>
67. Jaime J. Barrios Nassi , Alejandro Agudelo, Edith Ángel-Müller, Luis J. Castro Naranjo et al. Consenso de diagnóstico y tratamiento de infecciones vaginales 2019. Federación Colombiana de Obstetricia y Ginecología, FECOLSOG. [internet] 2019. [consultado agosto 22 de 2021]. Disponible en: <https://asogma.com/wpcontent/uploads/2019/07/Primer-Consenso-Colombiano-de-Vaginitis-infecciosa-yvaginosis.pdf>
68. Yáñez d. caracterización molecular de las especies de candida almacenadas en el laboratorio de micología clínica de la carrera de bioquímica clínica, facultad de medicina de la pontificia universidad católica del ecuador en la ciudad de quito correspondientes al período de enero 2000 a agosto 2007 [Tesis]. Quito Ecuador: repertorio de tesis de grado y posgrado pontificia universidad catolica del ecuador. 2020. disponible en: <http://repositorio.puce.edu.ec/handle/22000/17478>
69. Rosa M, Silva B, Pires P, Silva F, Silva N, Souza S, et al. Terapia semanal con fluconazol para la candidiasis vulvovaginal recurrente: revisión sistemática y meta análisis [Internet]. 2013 [Consultado marzo 22 de 2021]; 167 (2): 132-136. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0301211512005489>
70. Itapary Dos Santos C, Ramos França Y, Duarte Lima Campos C, Quaresma Bomfim MR, Oliveira Melo B, Assunção Holanda R, et al. Antifungal and Antivirulence Activity of Vaginal Lactobacillus Spp. Products against Candida Vaginal Isolates. MDPI journal pathogen [Internet]. 2019 [Consultado octubre 6 de 2020]; 8 (3): 150. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2076-0817/8/3/150>
71. Pinilla B Gladys, Muñoz M Liliana C, Navarrete O Jeannette, Gutiérrez Jenniffer C. Muñoz Julian E, Salazar Luz Mary. Actividad de péptidos antifúngicos derivados de la catelicidina humana ll37, en aislamientos clínicos causantes de candidiasis vulvovaginal. Memorias XII Encuentro Nacional de Investigación en Enfermedades Infecciosas II Encuentro Latinoamericano de Investigación en Enfermedades Infecciosas 25 y 26 de septiembre.2020. ACIN. INFECTIO Vol 24(3) Supl 3 Pag 46 P059.

GRACIAS