



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

**Estudiante:**

**Jareth Danitza Lugo Casas**

**Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca**

**Facultad de Ciencias de la Salud**

**Programa de Bacteriología y Laboratorio Clínico**

**Trabajo de grado**

**Bogotá D.C. Septiembre 2021**



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

**Estudiante**

**Jareth Danitza Lugo Casas**

**Asesora**

**M.Sc. Jeannette Navarrete O.**

**Universidad Colegio Mayor De Cundinamarca**

**Facultad de Ciencias de la Salud**

**Programa de Bacteriología y Laboratorio Clínico**

**Trabajo de grado**

**Bogotá D.C. Septiembre 2021**



**Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca**  
**Facultad de Ciencias de la Salud**  
**Programa de Bacteriología y Laboratorio Clínico**  
**Trabajo de grado**  
**Bogotá D.C. Septiembre 2021**

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

**APROBADA:** \_\_\_\_\_

**JURADOS:** \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**Asesora: M.Sc. Jeannette Navarrete O.**

## **DEDICATORIA**

*Este trabajo está dedicado con mucho amor a todas aquellas personas que me ayudaron a llegar a este lugar: Mi amada mamá, mi hermanita , mi abuelita, mi tía y Juan david, ustedes son mi mayor motivación y el amor de mi vida, a mis amigos por siempre estar a mi lado, sacarme una sonrisa y creer en mí, a mi bella novia Karol Romero por estar conmigo en los momentos buenos y en los más difíciles, por acompañarme en esta montaña rusa, y no dejarme caer, a todas aquellas personas que trabajan y estudian, porque nadie sabe el esfuerzo, sacrificio y dedicación que se necesita, y en especial está dedicado a mi maravilloso papá que desde el día uno me dio su mano y hoy en el cielo me guía y me da fuerza.*

*Gracias infinitas a todos.*

## **AGRADECIMIENTOS**

*En primer lugar, quiero agradecer a Dios porque sin él nada sería posible, también quiero agradecer a mi mamá y a mi papá por enseñarme que, con trabajo duro, amor y paciencia todo lo puedo lograr, a la Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca, por darme la oportunidad de aprender, crecer y regalarme los mejores años, un agradecimiento especial a mi asesora la profesora M.Sc. Jeannette Navarrete O, ya que su conocimiento paciencia y guianza fueron de gran ayuda para el desarrollo de este proyecto, a mi hermana por siempre creer en mí y ser mejor, a mi novia Karol Romero por apoyarme en cada momento y por último, pero no menos importante quiero agradecer a mi mejor amiga, Dayana Sofia Torres, sin ella no habría podido realizar este trabajo, gracias por ser tan increíble, tan paciente y estar dispuesta a ayudarme en todo momento.*

## Contenido

RESUMEN .....	9
INTRODUCCIÓN .....	10
1. ANTECEDENTES .....	11
1.1 Candidiasis Vulvovaginal .....	11
1.2 Respuesta inmune en Candidiasis .....	14
1.3 Mecanismos de resistencia a antimicóticos.....	16
1.4 Tratamientos alternativos a Candidiasis Vulvovaginal.....	18
2. MARCO TEÓRICO.....	20
2.1 Género y especies de <i>Candida</i> .....	20
<b>2.1.1 Morfología</b> .....	20
2.2 Descripción de la infección- patogénesis .....	20
2.3 Manifestaciones clínicas de la infección vaginal .....	22
2.4 Diagnóstico de la infección.....	23
<b>2.4.1 Medios de Cultivo</b> .....	24
<b>2.4.2 Microscopía</b> .....	26
<b>2.4.3 Técnicas moleculares</b> .....	26
<b>2.4.4 Técnicas complementarias</b> .....	26
2.5 Respuesta inmune frente a <i>Candida</i> .....	27
<b>2.5.1 Respuesta inmune innata</b> .....	28
<b>2.5.2 Respuesta inmune adaptativa</b> .....	31
<b>2.5.3 Deficiencias del sistema inmune que permite la presencia de infecciones de manera recurrente</b> .....	33
<b>2.5.4 Mecanismos de evasión de la respuesta inmune de <i>Candida</i></b> . .....	33
2.6 Tratamiento.....	34
<b>2.6.1 Tratamientos antimicóticos convencionales</b> .....	34
<b>2.6.2 Tratamientos alternativos</b> .....	34
2.7 Mecanismos de resistencia .....	36
<b>2.7.1 Mecanismos de la resistencia a antimicóticos, aspectos genéticos y moleculares.</b> .....	36
<b>2.7.2 Producción de biopelícula</b> .....	36
3. OBJETIVOS .....	38
3.1 Objetivo General .....	38

3.2	Objetivos Específicos .....	38
4.	DISEÑO METODOLÓGICO .....	39
4.1	Selección de artículos .....	39
4.2	Criterios de inclusión .....	39
4.3	Criterios de exclusión .....	39
4.4	Selección de datos .....	39
5.	RESULTADOS.....	40
5.1	Año de publicación de los artículos.....	40
5.2	País de publicación de los artículos.....	40
5.3	Selección del material bibliográfico. ....	41
5.5	Análisis de la información .....	42
6.	DISCUSIÓN.....	45
7.	CONCLUSIONES .....	48
	RECOMENDACIONES .....	49
	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	50

## LISTA DE ANEXOS

<b>Figura 1.</b> Cambios morfológicos de <i>C.albicans</i> durante el proceso de infección .....	57
<b>Figura 2.</b> Crecimiento de colonias de <i>C. albicans</i> en Agar Sangre .....	58
<b>Figura 3.</b> Formas levaduriformes de <i>Candida albicans</i> en tinción de Gram.....	58
<b>Figura 4.</b> Prueba de tubo germinal positivo <i>C. albicans</i> <sup>1</sup> .....	59
<b>Figura 5.</b> Respuesta inmune contra <i>C. albicans</i> mediante receptores de lectinas tipo C.....	59
<b>Figura 6.</b> Activación del inflammasoma por <i>C. albicans</i> .....	60
<b>Figura 7.</b> Estados del desarrollo de biopelícula por parte de <i>C. albicans</i> <sup>42</sup> .....	61
<b>Figura 8.</b> Mecanismos de resistencia de la biopelícula, contra antibióticos en <i>Candida spp.</i> .....	62
<b>Figura 9.</b> Flujograma para la selección de publicaciones.....	64
<b>Figura 10.</b> Exclusión de Publicaciones para el desarrollo del trabajo.....	65
<b>Figura 11.</b> Distribución de publicaciones por año.....	66
<b>Figura 12.</b> Distribución de publicaciones por país.....	66
<b>Figura 13.</b> Distribución de publicaciones por tema.....	67
<b>Figura 14.</b> Frecuencia de signos y síntomas.....	68
<b>Figura 15.</b> Factores de riesgos más representativos.....	69
<b>Tabla 1.</b> Especies y prevalencia de <i>Candida</i> asociadas a candidiasis vaginal <sup>20,57</sup> .....	70
<b>Tabla 2.</b> Especies de <i>Candida</i> y Ubicación Geográfica <sup>62</sup> .....	70
<b>Tabla 3.</b> Signos, síntomas y factores de riesgo asociados a CVV.....	70
<b>Tabla 4.</b> Agares primarios y composición <sup>4,65,68</sup> .....	71
<b>Tabla 5.</b> Técnicas de microscopía para el diagnóstico presuntivo de levaduras y hongos <sup>58,65,66</sup> .....	72
<b>Tabla 6.</b> Inmunodeficiencias relacionadas a variaciones genéticas que influyen en la respuesta inmune contra <i>C. albicans</i> <sup>25</sup> .....	72
<b>Tabla 7.</b> Mecanismos de evasión de la respuesta inmune por parte de <i>C.albicans</i> <sup>21</sup> .....	73
<b>Tabla 8.</b> Tipos de tratamiento para candidiasis vulvovaginal <sup>6</sup> .....	74
<b>Tabla 9.</b> Genes involucrados en las diferentes fases de desarrollo del <i>C. albicans</i> <sup>42</sup> .....	76
<b>Tabla 10.</b> Variables que influyen en el proceso de formación de la biopelícula <sup>42,60</sup> .....	78

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

### **RESUMEN**

*Candida albicans* es una levadura que pertenece al phylum *Ascomycota*, orden *Endomycetales*, familia *Saccharomycetaceae*, esta levadura posee una habilidad de adaptarse a diferentes ambientes y hospedadores, lo que le permite pasar de ser un comensal a ser un patógeno oportunista en humanos y otros mamíferos. La candidiasis vulvovaginal es la segunda causa a nivel mundial de consultas en ginecología, ya que presenta unos signos y síntomas que tienen un gran impacto en la calidad de vida de las mujeres, y causa manifestaciones como: inflamación vaginal, prurito, dolor, ardor vulvar, dispareunia, entre otros. El desarrollo de la sintomatología está relacionado con diferentes factores de riesgo del huésped como antibióticos, relaciones sexuales y clima húmedo.

El presente estudio tiene como objetivo describir la respuesta inmune y la resistencia a antimicóticos en infecciones vaginales causadas por *Candida albicans*, así como los mecanismos de evasión de la respuesta inmune y los tratamientos convencionales y alternativos, con el fin de generar conocimiento que puede contribuir en el diagnóstico y tratamiento oportuno contra este patógeno y por ende a la mejora de calidad de vida de las mujeres que padecen esta enfermedad. Para lograr este objetivo, se analizaron publicaciones en un periodo comprendido entre enero del 2010 hasta febrero del 2021 abarcando un total de 27 países. Se encontró que la respuesta inmune es un proceso que ocurre por medio de diferentes mecanismos que actúan al mismo tiempo, generando una respuesta más efectiva, además de que el uso indiscriminado de antibióticos puede causar la reiterada aparición de signos y síntomas, contribuyendo a la generación de Candidiasis vulvovaginal recurrente, y que el uso no controlado de antimicóticos en especial de azoles ha producido la resistencia por parte de *C.albicans* a estos medicamentos, lo que sugiera una fuerte necesidad de encontrar tratamientos alternativos.

**Palabras clave:** Antimicóticos, Biopelícula, *Candida albicans*, Candidiasis vulvovaginal (CVV), , PAMPs, Resistencia a antifúngicos, Respuesta inmune.

## INTRODUCCIÓN

La candidiasis vulvovaginal es la inflamación de la vagina que regularmente afecta a la vulva, es considerada la segunda causa más común de infección vaginal, después de la vaginosis bacteriana, y se estima que la especie *Candida albicans* representa del 85% al 90% de los casos que se presentan<sup>1</sup>. Adicionalmente, la candidiasis vulvovaginal recurrente, es definida como cuatro o más episodios de candidiasis vulvovaginal en un año, afectando del 5 al 8% de las mujeres en edad fértil, lo que en términos generales se traduce en una patología que afecta a millones de mujeres al rededor del mundo.<sup>2</sup>

La candidiasis vulvovaginal con regularidad se auto diagnostica, y se auto trata con antimicóticos de venta libre o se tratan empíricamente por médicos sin obtener cultivos, lo cual a largo plazo ha resultado en la generación de resistencia por parte de *C.albicans* a algunos antimicoticos/anti fúngicos especialmente el fluconazol<sup>2</sup>. El diagnostico e identificación de las infecciones por *C.albicans* es crucial para dar un tratamiento adecuado que se traduzca en una mejora en la calidad de vida de la paciente; teniendo en cuenta que el diagnóstico oportuno es crucial, de ahí la necesidad de un método de identificación fiable y rápido. La PCR multiplex es una técnica altamente sensible y específica, sin embargo, pese a su fiabilidad, los métodos moleculares no se han utilizado de forma rutinaria para identificar especies de *Candida*.<sup>3</sup> Los métodos de identificación tradicionales y de uso rutinario para detección de *C.albicans* incluyen el cultivo en agar glucosado de Sabouraud, con la confirmación con el test de filamentación en suero. Sin embargo, además de crecer en agar Sabouraud, también crecen velozmente en otros medios enriquecidos comunes como agar sangre y chocolate donde las colonias se presentan con aspecto blanquecino y cremoso, y con frecuencia de aspecto estrellado.<sup>4</sup>

A nivel clínico las infecciones vulvovaginales por *C.albicans* presentan una serie de signos y síntomas que varían de mujer a mujer pero que pueden ser de apoyo para el medico al momento de un diagnostico presuntivo<sup>5</sup> El tratamiento de para la candidiasis vulvovaginal se base en si es una infección complicada o no complica, en su mayoría se utilizan los mismo antimicoticos en ambos casos, pero difieren en la dosis y tiempo de administración.<sup>6</sup>

## 1. ANTECEDENTES

### 1.1 Candidiasis Vulvovaginal

La etiología, definición, incidencia, prevalencia, factores de riesgo y pronóstico de la Candidiasis vulvovaginal (CVV) fue descrita por Spence<sup>1</sup> en el año 2010, donde se resaltó la búsqueda y análisis de investigaciones experimentales para la determinación de la efectividad y seguridad de tratamientos farmacológicos y complementarios o alternativos, como las preparaciones intravaginales a base de ácido bórico, nistatina, imidazoles, aceite de árbol de té, entre otros.

Para el año 2012 Marchaim et al<sup>2</sup>, realizaron un cuestionario sobre datos demográficos, comorbilidades, características de comportamiento, exposición a antimicrobianos y antifúngicos a pacientes de la clínica de vaginitis de la Universidad Estatal de Wayne, obteniendo un total de 25 mujeres con vaginitis, casadas, con más de 12 años de educación formal y un nivel socioeconómico promedio o superior. Se concluye que, la resistencia al fluconazol como la susceptibilidad reducida de especies causantes de candidiasis vulvovaginal refractaria, están emergiendo cada vez más, haciendo necesaria la vigilancia en la prescripción de este antifúngico junto con el desarrollo de nuevos agentes antimicóticos.

Rad et al<sup>3</sup> publicaron “Identificación de especies de *Candida* asociadas con candidiasis vulvovaginal (CVV) mediante PCR multiplex”, en el cual, emplearon 175 mujeres con signos y síntomas de CVV en Teherán, durante el periodo comprendido de marzo del año 2006 a 2008. Los resultados mostraron que *C. albicans* es la especie más común de CVV seguido de *C. glabrata*, que tiene una mayor prevalencia entre las mujeres mayores, además el 89,7% presenta infección con una sola especie de *Candida*, mientras que, el 10,3% presentaban coinfección.

Posteriormente, Tenorio<sup>4</sup> en el año 2013 hace una revisión sobre la eficacia de la identificación de *C. albicans* con un método directo, como es el aislamiento en agar chocolate, esto basado en las características morfológicas de las colonias, que presentan aspecto estrellado, información útil para el desarrollo del marco teórico sobre métodos de identificación del presente trabajo.

Este mismo año, Hong et al<sup>5</sup> establecieron un conjunto de criterios diagnósticos para facilitar la identificación de la infección en mujeres con candidiasis vulvovaginal crónica (CCV), encontrando un resultado significativamente representativo ( $p \leq .001$ ) con la sintomatología

principalmente asociada a la CCV involucrando dolor, dispareunia, ciclicidad, exacerbación de los síntomas con antibióticos y secreción vaginal inflamada vulvovaginal con frotis vaginal positivo para *Candida*.

En el año 2015, Schalkwyk et al<sup>6</sup> describen la eficacia del tratamiento, y las implicaciones de estas afecciones en el embarazo. Se resalta a *Candida albicans* como la especie presente con mayor frecuencia en la candidiasis vulvovaginal, seguida por *Candida glabrata*, *parapsilosis* y *tropicalis*. De igual manera, Aguín et al<sup>7</sup> precisan que la mayoría de los episodios de CVV sintomática ocurren con frecuencia en mujeres en estado de embarazo durante el segundo y tercer trimestre, debido a alteraciones inmunológicas, aumento de los niveles de estrógeno y el aumento de la producción de glucógeno vaginal que sugieren un mayor riesgo de complicaciones como la ruptura de membranas, el trabajo de parto prematuro, la corioamnionitis y la candidiasis cutánea congénita.

Un año después, Sobel<sup>8</sup> detalla la microbiología del hongo *Candida albicans*, la patogenia, los aspectos clínicos, el diagnóstico, el tratamiento, la descripción de las especies pertenecientes al género *Candida*, la resistencia a fluconazol y el papel de los probióticos en la candidiasis vulvovaginal recurrente. Se obtuvo que la Candidiasis Vulvovaginal Recurrente (CVVR) es una causa común de morbilidad en mujeres de todos los estratos sociales a nivel mundial, haciendo imprescindible el reconocimiento de la especie, la eliminación de factores de riesgo y la obtención de nuevos conocimientos sobre los mecanismos inmunes de defensa vaginal normal.

Así mismo, Pappas et al<sup>9</sup> desarrollaron la “Guía de práctica clínica para el tratamiento de la candidiasis: actualización de 2016 de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América”, especificando las recomendaciones que se deben seguir en el tratamiento de diferentes presentaciones de candidiasis, siendo fluconazol el principal antifúngico en casos de candidiasis vulvovaginal<sup>10</sup> no complicada.

Mtibaa et al<sup>11</sup> en el año 2017 publican “Candidiasis vulvovaginal: etiología, sintomatología y factores de riesgo”, donde se realizaron 2160 frotis vaginales a mujeres de Túnez en el periodo de tiempo comprendido entre enero de 2014 a diciembre de 2015, para la identificación de las especies de levadura las muestras fueron cultivadas en los medios Sabouraud cloranfenicol y Sabouraud CAF Agar + Actidione, posteriormente se realizó la prueba de clamidosporulación y

auxanograma. Se concluyó que *Candida albicans*<sup>12</sup> fue la especie aislada con mayor frecuencia (76,61%) seguida por *Candida glabrata* (17,18%) y la sintomatología asociada fue la presencia de leucorrea (72,25%) seguido de prurito vulvar (63,23%), dispareunia (32,25%) y ardor urinario (24,92%).

Del mismo modo, Raphaelids<sup>13</sup> describe la presentación de Candidiasis vulvovaginal recurrente idiopática, haciendo énfasis en la correcta identificación de la especie causante, teniendo en cuenta que, aunque *C. albicans* es el microorganismo más comúnmente hallado en las infecciones vulvovaginales, especies *no albicans* como *Candida glabrata* y *Candida krusei* pueden encontrarse afectando. Por otro lado, Hazirolan et al<sup>14</sup> buscaron la prevalencia de *Candida africana* y *dublinskiensis* en muestras vulvovaginales pacientes ambulatorias de obstetricia y ginecología con síntomas de infección que ingresaron al Hospital Universitario Turgut Ozal en Turquía entre junio de 2014 y febrero de 2015. Se concluyó que, mediante la técnica Reacción en Cadena de Polimerasa (PCR) se pueden identificar y diferenciar fácilmente las dos especies de *Candida* y se puede usar como método de identificación preliminar el crecimiento en agar harina de maíz.

Blostein et al<sup>15</sup>, mencionan en su artículo de revisión la significativa carga sanitaria en la presentación de candidiasis vulvovaginal recurrente, el diagnóstico, la prevalencia de la infección y las posibles consideraciones a futuro. Donde se destaca, que los factores de riesgo asociados a la infección vulvovaginal esporádica incluyen la actividad sexual, el uso de anticonceptivos, el uso de antibióticos, la ingesta de carbohidratos y la diabetes.

Para el año 2018, Denning et al<sup>16</sup> publican “Carga global de candidiasis vulvovaginal (CVV) recurrente: una revisión sistemática” donde se establece que, el estudio proporcionó una evaluación integral de la prevalencia de CVV y una estimación de la prevalencia mundial de la enfermedad. Ese mismo año en el artículo realizado por Bongomin et al<sup>17</sup> denominado “prevalencia global y multinacional de enfermedades micóticas-precisión estimada” se indica la prevalencia y la carga a nivel global de las infecciones en la mucosa por hongos, incluyendo Candidiasis vulvovaginal la cual presenta una carga a nivel global de ~134,000,000 y una prevalencia anual de casi 500 millones de experiencias de por vida.

Así mismo, en el artículo “Carga de infecciones micóticas en Colombia”<sup>18</sup> publicado en el 2018, se realiza una comparación de las diferentes infecciones por hongos en Colombia, en el cual se evidencia que la infección micótica con mayor carga es la candidiasis vaginal recurrente, siendo la carga estimada de 591,643 casos, con una tasa de 2401/ 100,000 habitantes. Además, se conoce que las pacientes con mayor riesgo de contagio son mujeres con diabetes, mujeres que requieren antibióticos frecuentes para infecciones urinarias o torácicas recurrentes<sup>19</sup>, mujeres con fibrosis quística y con antecedentes de episodios frecuentes de candidiasis vulvovaginal<sup>20</sup>. Se hace necesario la investigación de una terapia alternativa accesible a estas poblaciones junto con el seguimiento del estado de salud.

## **1.2 Respuesta inmune en Candidiasis**

Albuquerque et al<sup>21</sup> en el año 2013 publican el artículo “Interacción *Candida albicans*-Hospedero: un proceso complejo en el que la inmunidad innata juega un importante papel” en cual se establece la importancia de la respuesta inmune innata en el proceso de infección de *Candida albicans*, en especial el proceso llevado a cabo por los macrófagos, denominado fagocitosis, el cual es mediado por receptores opsónicos y no opsónicos, los cuales van a facilitar la ingestión del patógeno, ya sea por proceso de opsonización (es decir el marcaje del patógeno, debido a la unión de una opsoniza (anticuerpo) y un receptor opsónico de la membrana del hongo) o por el reconocimiento de patrones moleculares asociados a microorganismos patógenos (PAMP) a través de los receptores de reconocimientos de patrones (PRR) o receptores no opsónicos.

Cassone<sup>22</sup> en el año 2014 publica “Infecciones vulvovaginales por *Candida albicans*: patogenia, inmunidad y perspectivas de vacunas”, donde se resalta un progreso notable con respecto a los mecanismos de adaptación de los hongos al ambiente vaginal y su interacción con otros miembros de la microbiota vaginal; la información presentada las publicaciones, soportan la elaboración del presente trabajo, puesto que, establecen las bases teóricas de la infección.

Un año después, Moragues et al<sup>23</sup> publicaron “Antígenos de *Candida* y respuestas inmunitarias: implicaciones para una vacuna”, donde se destaca la importancia de la generación de vacunas y anticuerpos anti- *Candida*, así como, la evaluación de los antígenos útiles para el desarrollo de las mismas, por ejemplo, B-glucano, quitina ((1,4-b-poli-N-acetil-D-glucosamina), aspartil

proteinasas, proteínas de choque térmico, entre otras. El estudio brinda una aproximación a la respuesta inmune generada en pacientes con candidiasis, comprendiendo el papel de las células dendríticas en la presentación antigénica y el desarrollo de la respuesta inmune innata.

Posteriormente, Whibley et al<sup>24</sup> desarrollan “Más allá de *Candida albicans* : Mecanismos de inmunidad frente a especies de *Candida no albicans*”, donde describe cada componente involucrado en las infecciones causadas por el género *Candida*, teniendo en cuenta el papel de los neutrófilos como componentes cruciales en la primera línea de defensa en infecciones mucosas y sistémicas, así mismo se especifica la acción de los monocitos, macrófagos, células dendríticas, células epiteliales y componentes de la inmunidad adaptativa como linfocitos y citoquinas.

Para el año 2016, Kashem et al<sup>25</sup> destacan los mecanismos subyacentes de la inmunidad innata y adaptativa en respuesta a las infecciones por *C. albicans*, señalando que los hallazgos abordados en la revisión proporcionan información importante para las estrategias de vacunación y autoinmunidad del tratamiento, junto con la motivación para el desarrollo de investigaciones centradas en el reconocimiento de hongos, la interacción y respuesta inmune<sup>26</sup> de células CD4 de memoria a *Candida albicans*.

Adicionalmente, Miró et al<sup>27</sup> publican la investigación titulada “Candidiasis vulvovaginal: una antigua enfermedad con nuevos desafíos”, donde se menciona la distribución de especies de *Candida*, los factores predisponentes a la infección, los mecanismos de respuesta inmune<sup>28</sup> el tratamiento convencional frente al desarrollo de nuevas estrategias y el desarrollo de vacunas para prevenir la Candidiasis vulvovaginal recurrente. De igual manera, Mengesha et al<sup>29</sup>, exploraron el papel de la interleucina IL-7 en la protección contra las infecciones de las mucosas por especies de *Candida*, estableciendo que existen diversos hallazgos en humanos y ratones que indican la importancia de la interleucina para la prevención de la infección, modulando las citoquinas proinflamatorias, quimiocinas y proteínas antimicrobianas.

Un año después, De Bernardis et al<sup>30</sup> tenían como objetivo caracterizar en modelos animales de candidiasis vaginal<sup>31</sup>, los componentes de la interacción huésped-hongo a nivel mucoso describiendo el papel de la proteínasa aspártica (Sap). Se resalta la descripción de un modelo de infección en ratas, donde se observó la participación de distintos subconjuntos de linfocitos,

concluyendo que además de las células T CD4+ las células dendríticas vaginales cumplen un papel protector contra la infección.

Seguido a esto, Kalia et al<sup>32</sup> desarrollaron “Inmunopatología de las infecciones vulvovaginales recurrentes: nuevos aspectos y direcciones de investigación” determinando que las interacciones entre los componentes, físicos, químicos y celulares son vitales para la formación de un microambiente complejo que sea capaz de mediar y prevenir el desarrollo de microorganismos oportunistas que conlleven al desarrollo de infecciones, adicionalmente se concluye que, aunque se ha ampliado el conocimiento de la inmunopatología en las infecciones vulvovaginales recurrentes es necesario continuar con la investigación.

Pathakumari et al<sup>33</sup> en el año 2020 determinaron la importancia médica, la interacción de los hongos con el huésped a través de los receptores de reconocimiento de patrones (PRR) y la interacción de las células inmunes innatas y adaptativas en la publicación denominada “Defensa inmune a las infecciones fúngicas invasivas: una revisión completa”. Se concluyó que, el mundo necesita combatir las infecciones fúngicas invasivas como *Candida*<sup>34</sup> logrando una reducción significativa de la incidencia y la mortalidad, mediante el fortalecimiento del sistema de atención médica con políticas bien desarrolladas, apoyo financiero, gestión y sistemas de información a la comunidad.

### **1.3 Mecanismos de resistencia a antimicóticos**

En el año 2015, Gonçalves et al<sup>35</sup> exponen la epidemiología de la Candidiasis vulvovaginal (CVV), microbiología, factores de virulencia de *Candida*, la formación de biopelículas, la producción de enzimas hidrolíticas extracelulares, la formación de hifas y el cambio fenotípico, así como, la descripción de los factores de riesgo de CVV y factores del huésped. Se concluyó que, a pesar de los avances de la investigación, todavía hay una serie de mecanismos involucrados en el desarrollo de VVC y RVVC que necesitan ser aclarados, así mismo, se hace crucial ampliar aún más el conocimiento sobre la patogenicidad vaginal de *Candida* y sus mecanismos subyacentes.

Así mismo, Chandra et al<sup>36</sup> en el trabajo denominado “Biofilms de *Candida*: desarrollo, arquitectura y resistencia” describen los factores que influyen en el desarrollo de las biopelículas en hongos especialmente *Candida albicans*<sup>37</sup>, donde se incluye el flujo de líquidos e intercambio

de nutrientes disponibles, la variabilidad de las especies y su capacidad para desarrollar este mecanismo de resistencia y los productos microbianos involucrados, adicionalmente se destaca la descripción del perfil de susceptibilidad a los antifúngicos.

Posteriormente, Whaley et al<sup>38</sup> examinan en su artículo de revisión la base de la resistencia a los azoles en infecciones causadas por *C. albicans* y especies emergentes como *Candida no albicans* *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. krusei* y *C. glabrata*. Donde se destaca la presencia de mutaciones específicas en regiones del gen ERG11 junto con la sobreexpresión de bombas de salida de fármacos como Mdr1p y Cdr1p / Cdr2p; información importante para la comprensión e investigación de nuevas estrategias para mejorar el tratamiento de este importante problema clínico.

Un año después, Rodríguez et al<sup>39</sup> publican “Biopelículas de *Candida glabrata*: ¿Hasta dónde hemos llegado?” en el cual, mencionan que este hongo posee múltiples factores de virulencia como la capacidad de secretar biopelículas, fosfolipasas, lipasas y hemolisinas que contribuyen a una baja respuesta terapéutica, adicionalmente se considera que las fluctuaciones de la pared celular y las estrategias de inmunoevasión desarrolladas por especies de *Candida* influyen en el tratamiento antimicótico<sup>40</sup> generando multirresistencia.

Para el año 2018, Bitew et al<sup>41</sup> realizaron un estudio transversal en el periodo comprendido entre noviembre de 2015 hasta diciembre de 2016, con la finalidad de documentar la presencia de especies de *Candida* y el patrón de susceptibilidad antifúngica en mujeres de Etiopía, para esto, se recolectaron muestras de frotis vaginales de pacientes diagnosticadas clínicamente con candidiasis vulvovaginal que, posteriormente se inocularon en agar Sabouraud Dextrosa suplementado con cloranfenicol a 35 - 37°C durante 18 a 24 horas en condiciones aeróbicas. Se evidenció que la tasa de resistencia más alta de las especies de *Candida* fue contra fluconazol (17.2%), seguido de flucytosine (5.7%), mientras que, la tasa de recuperación fue mayor en la especie *Candida albicans* (58.6%), seguida por *C. krusei* (9,2%) y *C. dubliniensis* (3,46%).

Por otra parte, Cavalheiro et al<sup>19</sup> desarrollan “Biofilms de *Candida*: amenazas, desafíos y estrategias prometedoras” donde recalcan las implicaciones en salud en la persistencia y colonización de este microorganismo al generar una barrera encargada en la difusión de diversos fármacos, adicionalmente se detalla el proceso que lleva a cabo *Candida* para el desarrollo de esta

estructura, los factores externos, la asociación y desarrollo de múltiples especies, así como las estrategias para la correcta eliminación de estas biopelículas<sup>42,43</sup>.

De igual manera Rodríguez et al<sup>34</sup> mencionan que la capacidad que posee el género *Candida* en la formación de biopelículas debe considerarse como un factor de virulencia importante en la candidiasis vulvovaginal (CVV) y CVV recurrente, involucrando proteínas de superficie celular como Hwp1, Als1, Als2 y Sun41. Adicionalmente Rodrigues et al<sup>44</sup> exhiben que las biopelículas polimicrobianas: *Candida albicans*<sup>45</sup>, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus* spp. y *Staphylococcus aureus* tienen un manejo complicado presentando una alta tasa de mortalidad, del documento se destaca la epidemiología, la descripción de la resistencia microbiana y los avances recientes en el manejo de este tipo de consorcios, información necesaria para la elaboración de esta revisión.

Un estudio realizado en el 2020 por Rojas A, et al<sup>46</sup> analiza la expresión de algunos genes involucrados en la resistencia a los azoles en especial al fluconazol, en cepas de *Candida albicans*, describe los genes asociados a los diferentes métodos de resistencia a antimicóticos que posee este hongo, entre ellos, las bombas de expulsión, que reducen la concentración del fármaco en la célula del fúngico, este mecanismo de resistencia es llevado a cabo por un grupo de proteínas denominadas CDR, esto debido a que *C.albicans* posee los genes el CDR1 y el CDR2, los cuales tiene una sobre expresión de más del 50 % de las cepas resistentes a los medicamentos antifúngicos.

#### **1.4 Tratamientos alternativos a Candidiasis Vulvovaginal**

Para el año 2013, Aparecida et al<sup>47</sup> desarrollaron el estudio “Evaluación de geles mucoadhesivos con propóleo (EPP-AF) en el tratamiento preclínico de la infección vulvovaginal por candidiasis”, cuyo objetivo era determinar diferentes presentaciones de propóleos estimando su eficacia *in vitro* e *in vivo*, para esto, se realizó una evaluación antifúngica, análisis químico y los efectos de las propiedades reológicas y mucoadhesivas de los geles. Se concluyó que el carbopol (CP1%) y los geles de quitosano a base de propóleo fueron los más pseudoplásticos, considerándose una acción antifúngica similar a la crema de clotrimazol, incentivando a la realización de estudios clínicos adicionales.

Más adelante, Scarsini et al<sup>48</sup> describen la actividad antifúngica de los péptidos de catelicidina contra cultivos planctónicos y de biopelículas de especies de *Candida* aisladas de infecciones vaginales, para esto usaron la técnica de susceptibilidad de microdilución y XTT [2,3-bis (2-metoxi-4-nitro-5-sulfo-fenil) -2 H -tetrazolium-5-carboxanilida] en ensayos de reducción, obteniendo como resultado que tanto BMAP-28 como LL-37 fueron capaces de prevenir el desarrollo de biopelículas al inhibir la adhesión celular a superficies de poliestireno y silicona.

Adicionalmente, Campos et al<sup>49</sup> en el año 2018, buscaron evaluar la actividad antifúngica *in vitro* e *in vivo* del extracto metanólico de *Mitracarpus frigidus* (MFM) contra la cepa ATCC 10231 de *Candida albicans* resistente a fármacos, para ello, se desarrollaron ensayos de concentración mínima inhibitoria (MIC), densidad de las células fúngicas, fuga de nucleótidos, permeabilidad con cristal violeta, protección de sorbitol, entre otros. El estudio demostró que MFM tiene una actividad prometedora contra *Candida albicans* resistente, actuando sobre la envoltura celular y aumentando la permeabilidad de la misma, así mismo, evita que el hongo penetre el extracto corneal del tejido vaginal disminuyendo consecuentemente el proceso inflamatorio resultante de la invasión.

De igual manera, Oliveira et al<sup>50</sup> publican “Infecciones por *Candida* y estrategias terapéuticas: mecanismos de acción para agentes tradicionales y alternativos” donde se recalca, la búsqueda e investigación de nuevos fármacos o moléculas con potencial antifúngico con alta efectividad y menor toxicidad describiendo a los péptidos antimicrobianos, la generación de nuevos triazoles, la utilización de plantas como fuente de compuestos naturales anti *Candida* y los efectos sinérgicos de extractos vegetales con agentes tradicionales e incluso el empleo de interferón humano recombinante como rhIFN $\alpha$ 2b en la protección de las células epiteliales vaginales en lesiones de *Candida*<sup>51-54</sup>.

## 2. MARCO TEÓRICO

### 2.1 Género y especies de *Candida*

Las especies del género *Candida* son hongos unicelulares o también llamados levaduras, taxonómicamente el género *Candida* hace parte del Phylum *Ascomycota*, orden *Endomycetales*, y Familia *Saccharomycetaceae*<sup>55</sup> e incluye alrededor de 200 especies, de ellas 20 se han asociado con candidiasis en humanos y animales.<sup>56</sup> Las diferentes especies de *Candida* hacen parte de la microbiota vaginal en un 20 a 50% de las mujeres, sin generar manifestaciones clínicas, sin embargo, factores como la inmunodepresión pueden causar que estas especies generen una infección.<sup>3,41,57</sup> El 85 y el 95% de las levaduras aisladas de la vagina, pertenecen a la especie *C. albicans*, seguida por *C. glabrata*.<sup>58</sup>

#### 2.1.1 Morfología

*Candida albicans* es un considerado un hongo dimórfico, es decir, un hongo que se desarrolla de manera diferente en función de la temperatura y de las señales ambientales, puede presentarse como levadura y como hongo filamentoso, exhibiendo diferentes morfologías como: blastosporas, pseudohifa e hifa. (ver anexo, figura 1). En la forma de levadura *C. albicans* se puede encontrar en el intestino y la vagina en más del 50% de mujeres sanas, y es asociada a comensalismo, por otra parte, en la forma de hongo filamentoso desarrollando hifas y pseudohifas en el tejido invadido y se relacionan con enfermedades diseminadas o invasivas<sup>22,37,59</sup>

La forma de levadura es ovalada y mide de 3.5–6  $\mu\text{m}$  6–10  $\mu\text{m}$ <sup>60</sup> y se asocia a la fijación o adhesión y la diseminación, mientras que, la forma filamentosa permite la creación de la biopelícula y la invasión del tejido del huésped<sup>37</sup>. Las hifas son tubos largos formados por células con lados paralelos, ancho uniforme y tabique verdadero sin ninguna constricción y las pseudohifas son cadenas de alargadas células elipsoidales con constricción entre ellas<sup>56</sup>

### 2.2 Descripción de la infección- patogénesis

Dependiendo de la ubicación, *Candida spp*, se considera como la primera o segunda causa más común en generar infección vaginal representando el 20 a 30% de las infecciones. Las especies de *Candida no albicans* (CNA) han tenido un aumento a nivel global y se han identificado en

casos más complicados de Candidiasis vaginal, las especies encontradas en la mayoría de estos se especifican en (anexo tabla 1) <sup>20,57</sup>.

Dentro de las especies, *Candida albicans* es considerada el patógeno más común en causar infección en humanos, incluyendo candidiasis vulvovaginal, esto debido a una disrupción de la microbiota vaginal, lo que causa que la levadura tenga un sobrecrecimiento y pueda causar daños en el huésped; dependiendo del daño causado, la infección puede considerarse aguda o recurrente y como resultado las infecciones por este hongo se reconocen como un desafío grave de salud pública de gran importancia clínica y socioeconómica.<sup>37</sup>

La adhesión a las células es el primer paso para la colonización de la vagina por parte de *Candida*, este proceso es llevado a cabo en la forma de levadura y es complejo debido a que, ambas células (*Candida* y células del huésped) están cargadas negativamente y se repelen la una con la otra, para superar esta fuerza de repulsión actúan otras fuerzas como la fuerza de Van der Waals, la interacción hidrofóbica y la fuerza del movimiento Browniano.<sup>60</sup> Después de la adhesión *C.albicans* cambia su morfología de levadura a hifa con el fin de penetrar el tejido<sup>37</sup> La forma de hifas es invasiva y, en esta manera, las células ingresan al tejido del huésped por penetración activa y endocitosis inducida, la cual está mediada por la invasión de hifas y depende de la actividad del huésped, mientras que la penetración activa depende de la actividad fúngica.<sup>45</sup>

De esta manera los mecanismos de patogenicidad identificados en *C. albicans* son la adherencia, dimorfismo, cambio fenotípico (de levadura a hifa), formación de biopelículas y características adaptación al medio<sup>21</sup> La adherencia es el proceso en el que *C.albicans*, utilizando una variedad de adhesinas, modifica su capacidad de adhesión en diversas superficies, la formación de biopelícula es el mejor ejemplo de dicha capacidad por parte de este hongo.<sup>21</sup>.

La invasión es otro proceso importante para la colonización de *C. albicans* como microorganismo patógeno, dado principalmente por la secreción de proteasas como es paso esencial ya que, estas degradan las barreras del tejido y obtienen nutrientes en el sitio de la infección. Entre las proteinasas más importantes involucradas en la invasión se encuentran las proteasas aspárticas secretadas o Saps de *C. albicans* cuya función es hidrolizar o romper proteínas del hospedero

tales como la albúmina, fibronectina, lactomucina, queratina, interleuquina 1 $\beta$ , hemoglobina, laminina, colágeno, inmunoglobulina A (IgA) y cistatina A<sup>21</sup>.

Dentro de la familia Sap, se han descrito diez proteínas cada una de ellas diferente en secuencia proteica, función biológica, y pH óptimo para funcionar (Sap1 a Sap 10) y son responsables de la invasión tisular<sup>23</sup>. La producción de Saps se correlaciona con la formación de hifas, adherencia y el cambio fenotípico, cabe mencionar que la Sap1 y Sap3, se expresan en mayor proporción en infecciones orales y vaginales<sup>23</sup>.

Existe una relación entre las infecciones por *Candida no albicans* (CNA) y las infecciones recurrentes de candidiasis vaginal, siendo estas últimas definidas como la presentación de 4 o más infecciones por especies de *Candida* en un periodo de 12 meses/año (presentando los mismos signos y síntomas) donde la ocurrencia de un episodio predispone al otro. Las infecciones recurrentes conllevan a un incremento en la frecuencia de colonización por especies CNA, debido a la resistencia a agentes antifúngicos, este tipo de relación se ve con mayor frecuencia con *C. glabrata*<sup>20</sup>, sin embargo, esta especie no es la única involucrada en los casos de infección recurrente encontrando en diversos estudios cinco o más especies que presentan una asociación con este tipo de infecciones, cabe aclarar que aparte de las especies de CNA, *C. albicans* sigue siendo la especie con la de mayor prevalencia<sup>61</sup>.

En términos generales no se puede hacer una estimación global de la prevalencia de especies CNA, debido a que la distribución de CNA en mujeres que presentan candidiasis vaginal, depende de diferentes factores, como la población y la ubicación geográfica, lo que produce una variabilidad en la incidencia de las diferentes especies<sup>62</sup>. (Anexo Tabla 2)..

### **2.3 Manifestaciones clínicas de la infección vaginal**

Los signos y síntomas de la candidiasis vulvovaginal (CVV) tienen un gran impacto en la calidad de vida de las mujeres, debido a que como se comentó anteriormente, puede causar un cuadro clínico, agudo, recurrente o crónico. La candidiasis vulvovaginal aguda es la condición más común y presenta: inflamación vaginal, prurito, dolor vaginal, ardor vulvar, dispareunia, disuria y olor levemente desagradable. Los signos y síntomas que se producen, están relacionados con

diferentes factores de riesgo que puede tener el huésped. En el anexo tabla 3 se especifican los signos y síntomas presentes en CVV y los diferentes factores de riesgo asociados a la infección<sup>64</sup>.

## **2.4 Diagnóstico de la infección**

Para un diagnóstico acertado es necesario la selección, obtención y envío de la muestra adecuada. Existen aspectos importantes que se deben tener en cuenta como la recolección y transporte depende del espécimen y sitio de la infección, para una presunta infección vulvovaginal por *C. albicans*, la muestra a tomar es un hisopado de secreción vaginal, esta misma debe recolectarse asépticamente en frasco estéril con tapa rosca, y se debe enviar al laboratorio con la mayor brevedad posible, a temperatura ambiente. Además, cada espécimen debe estar correctamente rotulado, acompañado de los datos del paciente incluyendo nombre completo, sexo, edad y datos clínicos de importancia médica como factores de riesgo, tratamiento con antibióticos o antimicóticos y sospecha clínica; examen solicitado y nombre, dirección e información de contacto del médico que lo solicita<sup>65</sup>.

Según el Instituto Nacional de Salud del Perú las técnicas diagnósticas de rutina o utilizadas con mayor frecuencia son el examen directo y el cultivo, esto con el fin de lograr una recuperación y aislamiento hongos y levaduras en medios de cultivo tales como, Sabouraud Dextrosa con antibiótico (ASD) y medios específicos o cromogénicos; dentro de los métodos microscópicos se utilizan el examen directo con KOH o coloraciones como la tinción de Gram, adicionalmente se encuentran métodos de pruebas fisiológicas, como el tubo germinativo, desarrollo a 42°C, prueba de producción de clamidosporas, blastoconidias y artrosporas, identificación mediante criterios bioquímicos y enzimáticos, identificación mediante aspectos inmunológicos y técnicas moleculares<sup>66</sup>.

En el 2019 la Federación Colombiana de Obstetricia y Ginecología, FECOLSOG realizó el primer consenso de diagnóstico y tratamiento de infecciones vaginales, en el cual el examen en fresco, la preparación de hidróxido de potasio (KOH), y la medición del pH vaginal son los métodos principales para el diagnóstico de vaginitis, sin embargo se indica que el KOH al destruir células y bacterias es en medida un mejor método para la identificación de levaduras como *C. albicans*,

hay que tener en cuenta que si la paciente indica que presenta flujo vaginal y prurito, sin haber mal olor, la probabilidad de que sea a causa de una candidiasis es alta<sup>67</sup>.

### **2.4.1 Medios de Cultivo**

Las especies de *Candida spp.* se desarrollan entre 48 y 72 horas, pero los cultivos se deben observar hasta por dos semanas, debido a que el periodo de crecimiento de las diversas especies es diferente, por ejemplo, para *C. albicans*, *C. parapsilosis* y *C. tropicalis* es de entre tres y cuatro días, mientras que *C. krusei* y *C. glabrata* toman un poco más tiempo (hasta diez días)<sup>65</sup>. In vitro *Candida spp.* es viable en aerobiosis en medios con un pH entre 2,5 y 7,5 y temperatura entre 20°C y 38°C. Específicamente en cultivo las colonias de *C. albicans* se caracterizan por tener un aspecto cremoso de color blanco amarillento, con poca elevación y con bordes bien definidos, brillantes o ligeramente opacas, lisas a rugosas y pueden observarse los filamentos que penetran en el agar<sup>65,66</sup>.

#### **2.4.1.1 Medios de cultivo primario**

Las levaduras del género *Candida* son poco exigentes, y su crecimiento se puede evidenciar en agares de rutina que son empleados en laboratorios de micología, como el Sabouraud, y en medios utilizados para bacterias (agar sangre y chocolate); el medio Mycosel es útil para el aislamiento de *C. albicans*, ya que contiene actidiona, compuesto que inhibe el crecimiento de algunas especies de *Candida* como *Candida tropicalis*, *Candida glabrata*<sup>65</sup>.

En primer lugar, el agar Sabouraud es el medio de cultivo más utilizado para el aislamiento no solo de especies de *Candida spp.* si no para diferentes organismos micóticos, esto debido a que, su composición brinda todos los nutrientes y elementos necesarios para el buen desarrollo y crecimiento, es un medio de cultivo que puede tener o no antibiótico e incluye caseína y tejido animal digeridos complementado con glucosa<sup>68</sup>. Las colonias tienen un aspecto liso, con un color blanco amarillento, con extremos bien definidos, brillantes o ligeramente opacas<sup>66</sup>.

Además del agar Sabouraud, se utilizan otros medios de cultivo enriquecidos que no son precisamente para aislamiento de hongos y levaduras, pero por sus características de composición

cubren las necesidades de crecimiento de la *Candida*, entre ellos se encuentran el agar chocolate y sangre, dando como resultado colonias de color blanquecino y cremoso y con aspecto estrellado. (ver anexo Figura 2).

En el artículo denominado “Identificación presuntiva de *Candida albicans* basado en la morfología de la colonia en agar chocolate”, se realiza un estudio donde se tiene en cuenta el aspecto estrellado como característica para valorar la eficiencia de un método directo para la identificación de *C. albicans* que se aíslan en dicho agar, y que como resultado las muestras que formaron colonias estrelladas, fueron confirmadas como *Candida albicans* por medio del ensayo de tubo germinal positivo el cual se explicará más adelante, y por medio de un agar cromogénico específico para esta levadura<sup>4</sup>.

Así mismo, se encuentra el agar Harina de Maíz – Tween 80, que permite la visualización de clamidosporas y tubo germinal 4 y el agar mycosel que al contener cicloheximida (inhibidor de hongos no patógenos) y cloranfenicol, (inhibidor una alta variedad de bacterias) Se utiliza con mayor frecuencia en muestras clínicas o materiales por sospecha de contaminación<sup>77</sup>. En el anexo Tabla 4 se resumen los medios de cultivo primarios utilizados para el aislamiento de *Candida spp.*<sup>4,65,68</sup>

#### **2.4.1.2 Medios de cultivo Cromogénicos**

Entre los Medios cromogénicos comercialmente disponibles el más utilizado es el agar CHROMagar® *Candida* Medium: (CHROMagar Company, Francia) este medio de cultivo es específico para especies de *Candida*; en el caso de *Candida albicans*, este agar nos permite su identificación debido al desarrollo de colonias lisas con producción de color verde claro o verde esmeralda<sup>57,68</sup>. Además de este, existe una gran variedad de agares cromogénicos disponibles comercialmente entre ellos: Cromogen *albicans*, *Candida* ID, *albicans* ID2, CandiSelect, Fluoroplate *Candida*, Agar SDCA - MUAG<sup>66</sup>.

### 2.4.2 Microscopía

En cuanto a microscopía se utiliza el examen en fresco, o examen directo que ofrece información presuntiva, puesto que es una técnica rápida, sin embargo, no reemplaza el cultivo<sup>1</sup>. Esta técnica se puede realizar en KOH al 20% o utilizando tinciones ya sea: Gram, Wright o Giemsa. (Ver Anexo figura 3) En el microscopio se pueden observar las formas de blastoconidias redondas, ovaladas o alargadas con una pared delgada con pseudohifas o hifas a excepción de *C. glabrata* que sólo produce blastoconidias<sup>65</sup>. En el anexo Tabla 5 se resumen las técnicas de microscopía empleadas para el diagnóstico presuntivo de levaduras y hongos.

### 2.4.3 Técnicas moleculares

La PCR posibilita la amplificación exponencial de fracciones específicas del DNA. En levaduras como *C. albicans* se usa particularmente las técnicas que tienen como objetivo las secuencias de genes ribosomales<sup>68</sup>. Para la identificación de *C. albicans*, los cebadores o primers que se utilizan son ITS1 [5 -TCCGTAGGTGAACCTGCGG-3 ] y ITS2 [5 - GCTGCGTTCTTCATCGATGC-3 ] que son cebadores universales, (es decir que todas las especies de *Candida* los poseen) y CA3 [5 -GGTTTGCTTGAAAGACGGTAG-3 ] y CA4 [5 -AGTTTGAAGATATACGTGGTAG3 ] que son primers específicos de *Candida albicans*, donde la porción conservada de la región 18S rDNA, la cual es contigua a ITS1, y la porción 28S rDNA se amplifican mediante los primers ITS1 e ITS2; la porción de la región ITS2 de *C. albicans* se amplifica usando los primers CA3 y CA4<sup>3</sup>. Se destaca el uso de la PCR en tiempo real, ya que, aun teniendo una cantidad muy pequeña de templado, la técnica garantiza una alta especificidad, sensibilidad, y eficiencia. Además, disminuye la posibilidad de contaminación durante el montaje y brinda resultados más rápidos que la PCR convencional, obteniendo resultados cuantitativos <sup>65</sup>.

### 2.4.4 Técnicas complementarias

#### Tubo germinal

Es una prueba que permite la diferenciación de *C. albicans*, *C.dubliniensis* de *Candidas* no *albicans*<sup>66</sup>. Se efectúa a partir de una colonia fresca (24-48 h de crecimiento) usando 0.5 ml de plasma fresco o suero humano con glucosa, se incuba a 37 °C de 2-3 horas<sup>66,68</sup>. Al completar la incubación se utilizan 2 ó 3 gotas de la suspensión en una lámina y se cubre con una laminilla y se observa al microscopio con objetivo de 40X<sup>66</sup>. Para considerar positiva una prueba de tubo

germinal se debe visualizar una elongación filamentososa de la levadura, que se encuentra en el lugar de unión con la blastoconidia<sup>66,68</sup>. En el anexo figura 4 se observa un tubo germinal positivo de *C. albicans*.

### **Auxonograma del carbono en placa**

Esta prueba tiene como fundamento el uso de varios nutrientes ya sean hidrocarburos o nitrogenados sobre un medio cultivo para observar el desarrollo selectivo de levaduras alrededor de los nutrientes que necesitan para crecer<sup>66,68</sup>. Para la realización de este proceso se necesita una caja de Petri con un agar base, posteriormente se añade 1 mL de la suspensión de levaduras a la escala N.º 1 de McFarland. Luego se deja solidificar y se colocan los discos que contienen los diferentes azúcares, y se coloca incubar por 72 horas a 37°C. Una vez concluido ese tiempo se procede a realizar la lectura, visualizar halos de crecimiento alrededor de los discos indican la asimilación del azúcar<sup>66</sup>.

## **2.5 Respuesta inmune frente a Candida**

Las células epiteliales de la vagina hacen parte de la primera línea de protección contra infecciones, sin embargo, la cavidad vaginal al estar en constante contacto con la microbiota regular y de manera eventual con semen o material fetal, debe ser un espacio tolerogénico, y mantener un balancea que debe tener en cuenta dos factores esenciales, la inmuno defensa y la inmunotolerancia<sup>22</sup>.

La vagina cuenta con un gran arsenal para combatir infecciones, entre ellos factores humorales y celulares, estos comprenden células dendríticas, células T Ayudadoras (también llamadas T helper), Linfocitos ya sean linfocitos B o citotóxicos y las conocidas células Natural Killer (NK). Estas células, no solo ayudan a controlar al patógeno, sino que también producen una serie de proteínas conocidas como citoquinas que alistan otros factores de distintas partes del cuerpo para colaborar en el proceso de eliminación del microorganismo<sup>22</sup>.

Estos factores se encuentran concentrados en las células epiteliales, las cuales son fundamentales para la respuesta inmune, ya que conforman una barrera mecánica protectora, constituida por un material parecido a la queratina y mucinas, además tiene la capacidad de detectar, cuando hay

daño e iniciar la activación celular y de citoquinas proinflamatorias, que van a llegar a un complejo llamada inflamasoma (NLRP3). que va a producir activación inmune<sup>22</sup>.

## **2.5.1 Respuesta inmune innata**

### **2.5.1.1 Fagocitosis**

En la inmunidad innata se encuentran implicadas varios tipos de células, entre ellas se encuentran las células epiteliales y las células fagocíticas, llámense células monocíticas/ macrófagos, polimorfonucleares neutrófilos (PMN) y células dendríticas, la incorporación y activación de estas células, se desarrolla como respuesta a la acción de diversas citoquinas proinflamatorias y otros elementos como el sistema de complemento y anticuerpos<sup>21</sup>.

Dentro de las células fagocíticas, los macrófagos son considerados células presentadoras de antígeno y actúan en el enlace entre la inmunidad innata y adaptativa. Estas células desencadenan una serie de eventos que tienen como finalidad ayudar a la detección y eliminación del hongo. El punto de partida de esta cadena de sucesos es la fagocitación de la célula fúngica, generando así posteriormente la fusión fagosoma lisosoma, y la producción de componentes antimicrobianos, sin embargo, existen macrófagos que están adheridos al tejido y su función es la producción de citoquinas y quimioquinas, las cuales van a contribuir en la quimiotaxis y la activación de otras células inmunitarias en el lugar de la infección. Los macrófagos al ser activados se dividen en M1 y M2, siendo M1 responsable de la eliminación del hongo mediante la producción de microbicidas y componentes proinflamatorios, y M2 que favorece la persistencia del hongo dentro del macrófago y produce componentes antiinflamatorios. Adicionalmente poseen la capacidad de estimular la IL-1 $\beta$  e iniciar la diferenciación de los Th17, los cuales juegan un papel crucial en la respuesta inmune contra *C. albicans*<sup>33</sup>.

Los neutrófilos (PMN) juegan un papel central en la respuesta inmune contra *C. albicans* ya que actúan de manera directa en la iniciación de la respuesta inflamatoria, además, los gránulos que poseen estas células contienen una gran variedad de péptidos antimicóticos y proteolíticos como la mieloperoxidasa, que están ligados a la eliminación de patógenos micóticos mediante la disrupción de la membrana celular. Por otra parte, los neutrófilos poseen una característica

extraordinaria y es la producción de trampas extracelulares (NET) las cuales están constituidas en su mayoría por ADN, y mieloperoxidasa, catepsina G y elastasa del neutrófilo y son cruciales al eliminar y contener las hifas más grandes del hongo, mientras que las formas levaduriformes se controlan por la fagocitosis<sup>33</sup>.

### **2.5.1.2 Acción de los receptores tipo Toll**

Otras moléculas importantes en la respuesta inmune innata son las  $\beta$ -defensinas secretadas por las células epiteliales las cuales son capaces de inactivar a *C. albicans*, sin embargo, el reconocimiento de estos microorganismos en su estado patogénico se produce por parte de receptores (PRRs), que identifican y reconocen estructuras conservadas llamadas patrones moleculares asociados a patógenos PAMPs<sup>21</sup>.

La pared celular de *C. albicans* está formada por tres principales polisacáridos: la quitina, los glucanos y los mánanos, que se encuentran organizados en dos capas la primera la capa exterior la cual es altamente rica en O-y N- polímeros de manosa (mánanos) que están asociados de manera covalente con proteínas para formar glicoproteínas y segunda la capa interior, la cual tiene quitina y  $\beta$ -1,3-glucano y constituyen el esqueleto de la pared<sup>21</sup>. De esta manera el reconocimiento e inducción de la respuesta inmune es mediante los receptores de lectina tipo C, que reconocen los denominados patrones moleculares asociados a patógenos PAMPs, estas lectinas conforman un grupo de receptores que identifican estructuras polisacáridos de la superficie celular del hongo al enlazarse<sup>23,25</sup>. Entre los receptores involucrados en la respuesta inmune se encuentran: receptores de manosa, Dectina-2, 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<sup>23,29</sup>. (Ver anexo Figura 5)

### **2.5.1.3 Acción de las citoquinas**

La lectina -1 reconoce el B-glucano que se encuentra ubicada en la pared celular de la mayoría de los hongos, generando una señalización mediante la ruta Tirosin-quinasa, lo que resulta en la formación de un complejo proteico denominado señalosoma que está formado por proteínas de reclutación (CARD9–BCL10–MALT1) el cual activa el factor nuclear kappa B (NF-kB) que lleva a la producción de citoquinas proinflamatorias, como IL-1b, IL-6, and IL-12<sup>25,29</sup>.

La lectina-2 está ligada a la producción de IL-1b, IL-6, IL-23 y TNF, e iniciar señalización al entrar en contacto con el manano de *C. albicans*, lo que promueve la producción y diferenciación del linfocito T Helper 17 (Th17), este produce IL17 la cual promueve el reclutamiento de PMN en el sitio de activación e inflamación, además de activar Células B y células T<sup>14</sup>. La unión entre las No -integrinas captadoras de ICAM-3 específica de células dendríticas y N-ligado a-MN es importante en el proceso de fagocitosis por medio de células dendríticas y la producción de la citoquina proinflamatoria IL-6<sup>23,29</sup>.

Las células dendríticas juegan un papel fundamental en la respuesta inmune debido a que en razón del antígeno, esta va a diferenciar las células T en Th1, Th2, Th17 y Treg. Th1, se asocia a la producción de citoquinas proinflamatorias, IFN-g, IL-6 y IL-12. La respuesta de Th2 se relaciona con la secreción de las citoquinas IL-4, IL-5 y IL-10. La respuesta mediante Th17 es importante en la respuesta de las membranas mucosas contra hongos y especialmente contra *C. albicans*<sup>23</sup>.

Los receptores tipo Toll (TLRs) identifican polisacáridos de la pared celular de *C. albicans*, entre ellos se encuentran el TLR-2 que reconoce fosfolipomananos y TLR-4 que reconoce O-ligado a manano, la activación de los receptores TLRs conlleva a la secreción de TNF-alfa, IL-6, y/o IFNs Tipo 1. Además de eso se ven implicados en la producción de IL1b, TNF-alfa, y IL-12, mediante la colaboración con las lectinas tipo C, o el inflamasoma<sup>25,29</sup>. Los receptores tipo NOD o NLRs, interacciona con las proteínas ASC y procaspasa-1, las cuales como se menciona anteriormente forman el inflamasoma y de esa manera transformar la procaspasa-1 en caspasa-1, la cual transforma la pro-IL-1b y pro-IL-18 en IL-1b y IL-18<sup>25,29</sup>. El grupo de IL-17 está conformado por 6 citoquinas nombradas de la A a la F, que general señalización mediante 5 receptores (IL17RA–IL-17RE), IL-17 recluta neutrófilos y células NK para generar inmunidad antifúngica<sup>25,29</sup>. En el anexo figura 6 se describe el mecanismo de activación y respuesta inmune del inflamosoma.

#### **2.5.1.4 Acción del complemento**

El sistema de Complemento es un sistema constituido por múltiples componentes a nivel corporal. El complemento reconoce el patógeno, y modifica su propia superficie, utilizando varios patrones

moleculares de reconocimiento, lo que resulta en la opsonización, para posteriormente realizarse el proceso de fagocitosis, la formación del complejo lítico C5b-9 de la terminación de la vía, la producción de inflamación, y la inmunomodulación de la respuesta innata y adaptativa. Se reconocen 3 vías de activación de complemento las cuales son: la vía clásica inducida principalmente por la unión de las inmunoglobulinas a la superficie de la membrana (unión antígeno-anticuerpo) del patógeno en este caso un hongo, la vía alternativa, que se desencadena por la unión espontánea de C3b en la superficie del hongo y por último la vía de la lectina, que se obtiene al encontrarse carbohidratos foráneos o aberrantes en la superficie, la finalidad de estas 3 vías es la deposición covalente del complemento en la superficie extraña y la producción de una enzima C3-convertasa que cliva el factor de complemento C3 en el fragmento C3b más grande y la anafilotoxina (también se conocen como péptidos del complementos) C3a más pequeña<sup>60</sup>.

La composición de la enzima C3 convertasa depende de la vía de activación, C4b2b se activa por vía clásica y vía lectina, mientras que C3bBb se activa por la vía alternativa. El fragmento C3b puede amplificar la vía alternativa al generar más C3 convertasa, o puede crear complejos con la c3 convertasa existente para producir C5 convertasa. La función de la C5 convertasa es el clivaje de la proteína C5 para formar C5a y C5b, lo que inicia la secuencia de terminación de la vía. Varios sucesos de agregación terminan en la generación del complejo C5b-9; el complejo es también conocido como complejo de ataque de membrana o MAC (por sus siglas en ingles) y su función es inducir la lisis del patógeno o célula alterada<sup>60</sup>.

## **2.5.2 Respuesta inmune adaptativa**

### **2.5.2.1 Linfocitos T**

Los linfocitos T se clasifican a grosso modo en Linfocitos T CD4 ayudadores y CD8 citotóxicos. Una vez el patógeno es reconocido por las células presentadoras de antígeno (CPA), sus proteínas se procesan y son convertidas en pequeños péptidos antigénicos que se ensamblan con el MHC (complejo mayor de histocompatibilidad) -I (proteínas intracelulares) y II (proteínas exógenas), para ser transportadas a la superficie de las células dendríticas activadas. Luego, las CPA se dirigirán a los órganos linfáticos secundarios, como los ganglios linfáticos de drenaje, donde las células T, inician su acción al reconocer los péptidos presentados. La activación de diferentes

células T puede depender de la especificidad de péptido / antígeno procesado. Sin embargo, comúnmente, los péptidos asociados con MHC-I se presentarán en las células T CD8, y los péptidos asociados con MHC-II se presentarán en las células T CD4<sup>33</sup>.

Las Células T CD4 por medio de las citoquinas que estos producen, incrementan al reclutamiento de las células fagocíticas, como macrófagos y neutrófilos, activan la inflamación, estimulan la diferenciación de células T en subtipos de CD4 T ayudadoras. Hay una gran cantidad de subtipos de célula T ayudadoras entre ellas Th1, Th2, Th9, Th17 y células T reguladoras (Tregs), que a su vez cada una de ellas produce un tipo único de citoquinas. El desarrollo de cada subtipo de Th ayudador depende de las citoquinas y el microambiente durante la interacción con las células T naive y las CPA<sup>33</sup>.

Las células T CD8 controlan la infección micótica mediante la activación de las células de la respuesta inmune innata, la lisis de células infectadas para direccionar la eliminación de los hongos, Las células dendríticas que en su membrana externa presenten proteínas exógenas del organismo micótico, realizaran la presentación a las células T CD8 (LT citotóxico) y esto va generar la diferenciación entre los diferentes subtipos como Tc1, Tc2, Tc3. Los diferentes subtipos de LTc realizan funciones como la secreción de gránulos que contienen moléculas citotóxicas como perforina, grancimas, y granulosina. La célula Tc2 secreta una gran cantidad de IL-4 y IL-10 que causa inmunosupresión. las células Tc3 despliegan características fenotípicas características de células Th17, estas últimas células secretan IL-17, que activa la liberación de péptidos antimicrobianos, y defensinas, además de que el subtipo Tc3 puede también convertirse en células con inmunidad antimicótica de largo plazo<sup>33</sup>.

### **2.5.2.2 Linfocitos B**

Las células B son células presentadoras de antígeno que regulan la activación de las células T y son las responsables de la síntesis de los anticuerpos (Ac) que interactúan con patógenos extra e intracelulares para controlar y manejar el proceso de infección. El mecanismo de acción de los anticuerpos contra Agentes patológicos fúngicos consiste en la unión de las células T CD4 a complejos antígeno-MHC (complejo mayor de histocompatibilidad) de clase II de células B mediante los receptores de células T, esto conlleva a la proliferación y diferenciación las células

B entre células plasmáticas y células B de memoria; las células plasmáticas liberan los anticuerpos específicos del antígeno, los cuales neutralizan los componentes micóticos y evitan su ingreso, estimulan la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC) que conduce a la opsonización, y posterior fagocitosis, secretan las enzimas pro y antiinflamatorias, e evitan la formación de biopelículas<sup>33</sup>

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

Un factor de relevancia para la diferenciación entre patógeno y comensal por parte de las células del epitelio vaginal, es el grado de inflamación presente o también denominado umbral de inflamación, así un proceso inflamatorio bajo en una cavidad vaginal saludable, se puede considerar tolerancia a un bajo número de células de *C.albicans*, y por el contrario, un grado de inflamación alto, puede llevar a la transformación de *C.albicans* a su forma patogénica de hifa, lo que conlleva al inicio de la infección. En mujeres que presentan candidiasis vulvovaginal recurrente, el umbral de inflamación es más bajo y con una facilidad mayor de alcanzarse a diferencia de otras mujeres, lo que indicaría una mayor predisposición a la infección<sup>22</sup>.

Por otro lado, la incidencia de CVVR también se ha correlacionado con la predisposición genética de algunos individuos, se han reportado diferentes polimorfismos que han mostrado relación a la recurrencia de infección por *C. albicans*, entre ellos polimorfismos de un único nucleótido que codifica para agentes involucrados en la respuesta inmune, como la lectina que se une a la manosa, la IL-4, el receptor Dectina-1, y CARD 9 que hace parte del complejo inflamasoma NLRP3<sup>22</sup>. En el anexo tabla 6, se resumen algunas de las inmunodeficiencias relacionadas a variaciones genéticas, que influyen en la respuesta inmune contra *C. albicans*.

### **2.5.4 Mecanismos de evasión de la respuesta inmune de *Candida*.**

*C.albicans* como parte de la microbiota normal de la vagina (comensal), debe encontrar un mecanismo para sobrevivir al sistema de defensa del huésped, al pH local y al mismo tiempo poder recolectar nutrientes<sup>21</sup>. Existen diversas formas que permiten a *Cándida* evadir la respuesta inmune, entre ellos se encuentran, el encubrimiento de los PAMPs, inhibición y degradación del

complemento, inhibición de la formación del fagolisosoma, inhibición de especies reactivas de oxígeno (ROS), farnesol, inhibición de la producción de IL-17 (ver anexo Tabla 7)

## **2.6 Tratamiento**

### **2.6.1 Tratamientos antimicóticos convencionales**

Existen diversos medicamentos y regímenes de tratamiento contra infecciones micóticas, estos medicamentos son denominados antimicóticos y son suministrados teniendo en cuenta el agente causal, sitio y gravedad de la infección, pueden encontrarse en diferentes presentaciones como tópicos u orales.<sup>63</sup>. Es importante destacar que los antimicóticos orales son la opción más recomendada y usada por las pacientes, esto debido a que causa menos episodios de irritación y en su mayoría no presenta ningún tipo de efecto adverso<sup>5</sup>.

En el caso de *Candida albicans*, las opciones usadas hoy en día se limitan a los llamados azoles, los cuales inhiben la síntesis de ergosterol, que es un componente esencial de la membrana celular de los hongos<sup>69</sup>. De los Azoles el más empleado para el tratamiento de *C. albicans* es el fluconazol, el cual se considera el “Estándar de cuidado” con régimen de dosis bajas, 150 mg vía oral una vez a la semana por alrededor de 6 meses en caso de Vulvovaginitis complicada<sup>2</sup>. En el anexo tabla 8 se evidencian los diferentes tratamientos para la candidiasis vulvovaginal.

### **2.6.2 Tratamientos alternativos**

Debido al uso que se da a los tratamientos convencionales, su mayoría con azoles, se han reportado casos de resistencia por parte *C. albicans*, esto ha generado la necesidad de desarrollar medicamentos alternativos que presenten una alta efectividad y una disminución de los efectos adversos<sup>47</sup>. Se propone el uso de propóleo el cual es, un compuesto derivado de la miel de abeja, que por sus componentes (flavonoides, terpenoides, fenilpropanoides) posee actividad antibacterial, antiviral y antifúngica, como una alternativa de tratamiento, mediante un gel mucoadherente vaginal<sup>47</sup>. Se realizó un estudio que demostró la eficacia de dos extractos de propóleo utilizados en gel, por un periodo de 7 a 10 días, administrado cada 12 horas, los resultados mostraron, que el tratamiento de 7 días disminuye las carga fúngica en un 60.2% para CP1 (tipo 1 de extracto de propoleo), 84.8% para PP1 (Segundo tipo de extracto de propoleo), y

97.2%, para clotrimazol, medicamento utilizado como control debido a que es un medicamento utilizado en el tratamiento convencional de candidiasis vulvovaginal, El tratamiento de 10 días redujo la carga fúngica a 84.2, 89.4, y 97.9%, para cada uno de los casos<sup>47</sup>.

En el artículo denominado "Mitracarpus frigidus: un antifúngico prometedor en el tratamiento de la candidiasis vulvovaginal" Campos, y et al, ponen a prueba la capacidad antifúngica de la planta Mitracarpus frigidus, donde se demostró que el extracto metanólico de la planta, tiene una actividad bastante prometedora contra *C. albicans*, sugiriendo que esta planta posee la capacidad de actuar sobre la envoltura celular de la célula del hongo, aumentando la permeabilidad celular; el ensayo en vivo mostró que este extracto disminuye la carga micótica, y previene al hongo de penetrar el tejido vaginal disminuyendo así el proceso inflamatorio que causa la invasión<sup>49</sup>.

Como se mencionó anteriormente, una de las causas por las cuales *C. albicans*, pasa de ser un comensal a ser un patógeno en la cavidad vaginal, es la disrupción de la microbiota normal. por los *Lactobacillus spp*, , hacen parte del microbioma sin causar daño al hospedador, y en una vagina saludable son de los microorganismos más abundantes, controlan el crecimiento excesivo de múltiples patógenos, mediante la producción de ácidos y compuestos antimicrobiales como el peróxido de hidrógeno y bio-surfactantes (BSs)<sup>70</sup>. Para evitar estas alteraciones del microbioma vaginal se han propuesto a los probióticos que son Microorganismos vivos, que al ser administrados en la cantidad adecuada, brinda beneficios para la salud del huésped, ya que previenen la formación de la biopelícula, y también está relacionado con poseer propiedades anti-adhesivas<sup>70</sup>..

Los péptidos antimicrobianos (AMP) son elementos que participan en la respuesta inmune innata y que poseen gran actividad antimicrobiana contra diversos patógenos. Estas moléculas regularmente poseen carga positiva y están clasifican en 2 grupos principales, las defensinas y catelicidinas, dependiendo de su estructura molecular. Los principales AMPs que se ven involucrados en las infecciones por hongos son histantina, LL-37, serprocidinas,  $\beta$ -defensinas, entre otros y se desempeñan atacando la membrana celular del hongo y provocan el escape de los componentes intracelulares. Debido a los últimos avances tecnológicos de ingeniería de proteínas, hay un incremento en la producción de varios AMPs tanto naturales como sintéticos, se han

analizado péptidos antimicrobianos derivados de la catelicidina humana LL37 los cuales han presentado un efecto inhibitorio a una concentración de 10  $\mu\text{M}$  y 5  $\mu\text{M}$  contra las cepas de *Candida* afectando su crecimiento y la producción de biopelícula.<sup>71</sup> Sin embargo, en algunas oportunidades la *C. albicans* dispone de la habilidad para contrarrestar estos AMPs, desestabilizándolos y disminuyendo su acción<sup>33</sup>.

## **2.7 Mecanismos de resistencia**

### **2.7.1 Mecanismos de la resistencia a antimicóticos, aspectos genéticos y moleculares.**

El mecanismo de acción de estos antifúngicos consiste en el bloqueo de la síntesis de una enzima que es codificada por el gen ERG11, denominada 14-  $\alpha$ -esterol demetilasa, la cual está involucrada en la producción del esteroles ergosterol, componente de la membrana celular de los organismos micóticos, Por lo tanto, uno de los mecanismos de resistencia identificados en *C.albicans* es la presencia de puntos de mutación en el gen ERG11, donde la sustitución de un aminoácido tiene como resultado la disminución de la susceptibilidad al fluconazol<sup>38,40</sup>.

Otro mecanismo que posee *C. albicans* y que están involucrados en la sobreexpresión de la bomba de flujos Mdr1p y Cdr1p/Cdr2p es el TAC1 (activador transcripcional de los genes CDR), es un factor de transcripción de “zinc-cluster” que está constituido por los genes que codifican el transportador del casete de unión a ATP (ABC) CDR1 y CDR2. La activación de la expresión del TAC1 es a través de la unión del TAC1 al DRE (Drug Response Element) por sus siglas en inglés, que está presente en los promotores de genes regulados por TAC1<sup>38</sup>, debido a que TAC1 se encuentra en el brazo izquierdo de Chr5 con ERG11, la pérdida de heterocigosidad en la presencia de la hiperactividad de TAC1 y mutación de ERG11 resulta en un alto nivel de resistencia a azoles<sup>38,55</sup>.

### **2.7.2 Producción de biopelícula**

El primer reporte científico documentado sobre la biopelícula se realizó en 1683 por Antoni van Leeuwenhoek en La real sociedad de Londres<sup>40</sup>. Desde ese momento su definición abarca lo que hoy en día se describe como una comunidad de células adherentes entrelazadas en una matrix exopolisacárida<sup>40</sup>.

El desarrollo de la biopelícula es un proceso complejo que depende de diferentes variables, entre el hospedero y *Candida*, esto incluye genética (genes) ,la afluencia de fluido, nutrientes, el receptor de hospedero, y los productos microbianos<sup>42,60</sup> (véase anexo Tabla 10). Este proceso también se puede dividir en diferentes fases: acondicionamiento, adhesión, síntesis de la matriz extracelular, maduración, y dispersión<sup>42</sup> (ver anexo figura 7).

Los mecanismos detrás de la resistencia de la biopelícula incluyen: penetración incompleta o parcial de los antibióticos a través de la matriz celular, cambios fisiológicos en el microambiente de la biopelícula, cambios fenotípicos en las células de la biopelícula, expresión de bombas de flujo que transportan agentes antimicrobianos fuera de la células<sup>42</sup>, los cuales se encuentran explicados en el anexo figura 8.

### 3. OBJETIVOS

#### 3.1 Objetivo General

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

#### 3.2 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.
- Analizar los mecanismos de evasión a la respuesta inmune por parte de *Candida albicans*.
- Relacionar los diversos mecanismos de resistencia a antimicóticos de *Candida albicans*.

## **4. DISEÑO METODOLÓGICO**

### **4.1 Selección de artículos**

En el desarrollo del trabajo, se realizó una revisión bibliográfica sistemática de publicaciones relacionadas con el género *Candida*, dando enfoque a la especie *C. albicans*, candidiasis vulvo vaginal, resistencia a antimicóticos por parte de *C. albicans*, tratamientos convencionales, respuesta inmune, interacción entre el hospedero y el microorganismo. Para la revisión se emplearon las bases de datos Sciencedirect, NCBI, World Wide Science, Scielo, Medline, entre otras, tomando un periodo de tiempo comprendido entre enero de 2010 hasta febrero de 2021.

### **4.2 Criterios de inclusión**

Las publicaciones que se consideraron en la revisión se relacionaron con: Candidiasis vulvovaginal, tratamiento contra candidiasis, tratamientos alternativos contra *Candida*, respuesta inmune contra *Candida albicans*, interacción entre el hospedero y *C. albicans*, desarrollo de biopelícula por parte de *Candida*, resistencia de *C. albicans* a antimicóticos, y evasión de la respuesta inmune por parte de *Candida*.

### **4.3 Criterios de exclusión**

No se incluyeron artículos cuya fecha excede el periodo de tiempo propuesto en la investigación, ni publicaciones donde se evaluaba la infección vulvovaginal en mujeres embarazadas, tampoco se incluyeron estudios de casos ni estudios de otras infecciones causadas por el género *Candida*. Cabe resaltar que se excluyeron publicaciones que presentaban problemas en su visualización o que se encontraban repetidos en la matriz.

### **4.4 Selección de datos**

Una vez realizada la recolección de las publicaciones, se procedió a la realización de una matriz en programa Excel, donde se organizaron datos como: año, nombres de los autores, título del estudio, país, nombre de la revista, técnica empleada, muestra, resumen y resultados de la investigación. En el caso de artículos de revisión se tuvo en cuenta las recomendaciones y conclusiones que mencionan los autores, junto con los datos relevantes para la complementación del contenido temático (ver anexo figura 9)

## 5. RESULTADOS

En la búsqueda bibliográfica, se recopilaron 100 artículos para su revisión y selección final, estos se agruparon a su vez, dependiendo de la base de datos empleada y tipo de estudio, considerándose: artículo de revisión, publicación de un libro, tesis o monografía de grado o bien publicación investigativa experimental; un total de 30 publicaciones fueron rechazadas de acuerdo a los criterios de exclusión anteriormente mencionados, quedando un total de 70 artículos disponibles para la selección de datos (ver anexo figura 10). Adicionalmente se identificaron variables relevantes para la generación de tablas, teniendo en cuenta el año, país de publicación, idioma, además, de la descripción de la respuesta inmune por parte del hospedero, tratamientos,

### 5.1 Año de publicación de los artículos

La búsqueda y recopilación de información inicialmente se realizó en un rango de tiempo entre el año 2013 y el 2020, sin embargo, este rango se amplió, a documentos que datan desde el enero del 2010 hasta la febrero del 2021, debido a que la información disponible sobre algunos temas era escasa, por lo que se quiso tener un panorama más completo respecto a la temática.

En en anexo figura 11 se observa un incremento en las publicaciones desde el año 2015 al año 2020 lo que permite tener información de estudios y publicaciones actualizadas en el desarrollo de la candidiasis vulvovaginal; se resalta el artículo "Candidiasis vulvovaginal: una antigua enfermedad con nuevos desafíos" realizado por Soledad M et al<sup>27</sup>, el cual da una visión más amplia y actualizada de la infección vaginal por *C.albicans* y da un recorrido por los aspectos más importantes de la respuesta inmunitaria, aspectos patogénicos y tratamientos.

### 5.2 País de publicación de los artículos

La distribución de las publicaciones por lugar de origen se muestra en el anexo figura 12. Las publicaciones encontradas se realizaron en un total de 27 países, y de los 70 artículos utilizados, 15 fueron de origen Norteamericano (21.5%), 8 de origen Brasileiro (11.5%) 6 de Portugal, (8.5%), 5 de origen Colombiano (7.15%), 4 de España (5.71%), 4 de Irán (5.71%), el otro 39.95 % de los artículos restante corresponde a 28 artículos distribuidos entre Argentina, Austria,

Australia, Canadá, Chile, China, Costa de marfil, Croacia, Escocia, Etiopía, India, Inglaterra, Irlanda, México, Ecuador, Perú, Suiza, Túnez, Turquía y Nigeria.

De los 15 artículos norteamericanos se resalta la publicación “Patogenia de *Candida albicans*: ajuste dentro del marco de respuesta al daño del microbio huésped” de Jabra-Rizk M, et al<sup>37</sup> en el cual se hace una clasificación del daño causado por *C. albicans*, además de una descripción de la patogenicidad de este hongo, y como se relaciona con la microbiota del huésped. Por otro lado, de las publicaciones realizadas en Colombia, se resalta el “Primer consenso colombiano de vaginitis infecciosa y vaginosis” desarrollado por la Federación Colombiana de Obstetricia y Ginecología, FECOLSOG<sup>67</sup> el cual describe y resume los métodos de diagnóstico y tratamiento empleados para infecciones vaginales no solo causadas por *C.albicans* sino de otros microorganismos, ya sean de origen bacteriano o micótico.

### **5.3 Selección del material bibliográfico.**

Los 70 artículos seleccionados para la elaboración del trabajo, se agruparon según el tema a tratar, y se clasificó teniendo en cuenta los temas principales de la revisión documental, como lo son: Especie *Candida albicans*; Candidiasis vulvovaginal; Respuesta inmune contra *C.albicans*; Mecanismo de evasión de la respuesta inmune; Resistencia a antimicóticos, y Tratamientos.

En en anexo figura 13 se evidencia que hay una predominancia por los temas de Candidiasis vulvovaginal, respuesta inmune contra *C. albicans* y resistencia a antimicóticos, esto se debe a que esos tres temas en específico son de gran relevancia ya que son la base del marco teórico, lo que permitió el desarrollo de subtemas que complementaron y agregan un valor extra a la temática. De los artículos clasificados en Candidiasis vulvovaginal se resalta el artículo “Carga global de candidiasis vulvovaginal recurrente: una revisión sistemática” desarrollado por Denning, et al.<sup>16</sup> ya que aparte de incursionar en los temas relacionados con la infección, brinda una mirada al estado a nivel mundial de la Candidiasis vulvovaginal; por otra lado, en cuanto a la respuesta inmune contra *C.albicans* se destaca el artículo “Interacción *Candida albicans*-Hospedero: un proceso complejo en el que la inmunidad innata juega un importante papel” realizado por Albuquerque et al, debido a que documenta de manera clara la interacción del

huésped con el hongo y resalta la importancia de la respuesta inmune innata, como la primera línea de respuesta a contacto con un agente extraño.

## 5.5 Análisis de la información

Mediante el análisis de las diferentes fuentes bibliográficas se determinó que *C. albicans* es la especie con mayor prevalencia a nivel mundial (65.1%) en causar Candidiasis vulvovaginal, esto debido a los diferentes mecanismos de patogenicidad que posee, incluyendo la adherencia, dimorfismo, cambio fenotípico (transición de levadura a hifa), formación de biopelículas y las características de adaptación al medio.

Las mujeres que cursan una infección vaginal por *C. albicans*, presentan una variedad de signos y síntomas, los cuales dependen completamente de la interacción del hongo con el huésped. En el anexo figura 14 se resalta el prurito y el ardor como los 2 mayores signos y síntomas encontrados en las mujeres con Candidiasis vulvovaginal a nivel mundial, sin embargo dependiendo de la zona geográfica, algunos síntomas pueden presentarse en mayor o menor frecuencia, sin embargo los artículos “Candidiasis vulvovaginal como enfermedad crónica : criterios diagnósticos y definición” por Hong et al.<sup>5</sup>, “Infección vulvovaginal por *C.albicans*: Patogénesis, inmunidad, y prospecto de vacunas” por Cassone et al<sup>22</sup>, “Candidosis vaginal. Revisión de la literatura y situación de México y otros países latinoamericanos” por Pineda-Murillo et al <sup>58</sup>, y “Candidiasis genital” desarrollado por Sobel<sup>63</sup> coinciden en síntomas y frecuencia.

Por otro lado las condiciones de vida, salud y ambiente en las que se encuentre la paciente, pueden determinar el curso, tratamiento, desarrollo y pronóstico de una infección, al realizar la revisión documental, se encontró que hay unos factores de riesgo principales que aumentan la posibilidad de presentar la infección y que se produzca de manera repetitiva, convirtiéndose en candidiasis vulvovaginal recurrente. En el anexo figura 15 muestra un porcentaje significativamente elevado en el consumo de antibióticos y las relaciones sexuales como factores de riesgo, según el artículo “Candidiasis genital” por Sobel<sup>63</sup> esto se debe a que el consumo de antibióticos puede llegar a causar disrupción de la microbiota vaginal, especialmente de los lactobacilos, que son bacterias protectoras naturales de la vagina. Por otro lado, el mismo artículo indica que la colonización del

pene por parte de *C. albicans*, está presente en el 20 % de las parejas de las mujeres que adquirieron una infección vaginal después de tener relaciones sexuales.

Adicionalmente existen deficiencias a nivel inmunológico que se ven implicados e influyen en la infección y que pueden ser determinantes en una infección vaginal recurrente por *C. albicans*. En el artículo "Infección vulvovaginal por *Candida albicans*: perspectivas de patogenia, inmunidad y vacunas" desarrollado por Cassone<sup>22</sup> se indica que el denominado umbral de inflamación, es crucial, ya que un nivel de inflamación elevado, puede desencadenar la transformación de *C. albicans* a su forma filamentosa, lo que a su vez iniciaría el proceso de infección, así mismo se ha encontrado que algunas mujeres que cursan con candidiasis vulvovaginal recurrente, presentan un umbral de inflamación más bajo, y se alcanza con mayor facilidad a diferencia de otras mujeres, lo que significaría que estas mujeres con umbral de inflamación bajo, tienen mayor predisposición a la infección.

En el caso de la respuesta inmune contra *Candida albicans*, se encontró que es un proceso multifuncional, donde se ven implicados diversos mecanismos tanto de la respuesta inmune innata como de la adaptativa, donde cada uno de esos mecanismos juega un papel crucial. El artículo "Papel de los patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPS) en las respuestas inmunitarias a las infecciones por hongos" desarrollado por Mehdi Taghavi et al.<sup>28</sup> destaca la respuesta inmune mediada por receptores tipo toll, los cuales identifican y reconocen proteínas o estructuras conservadas llamadas patrones moleculares asociados a patógenos, también conocidos como PAMPs. Estos receptores reconocen diferentes estructuras polisacáridas de la superficie de la célula fúngica, permitiendo el desencadenamiento de la respuesta inmune innata.

Para que los Receptores tipo toll (TLRs), pueden iniciar una respuesta inmune, es necesario el empleo de citoquinas, las cuales son producidas al momento de activación de los TLRs, estas enzimas generan una serie de procesos que pueden llevar a la activación de la respuesta inmune mediada por el inflamosoma NLRP3, el cual va a dar como resultado, la producción de células Th17, quimiotaxis de neutrófilos en el sitio de infección y liberación de compuestos antimicrobianos.

La diferenciación de los linfocitos T helper 17 o Th17 está estimulada por citoquinas proinflamatorias producidas en respuesta a hongos, la producción de IL-1B, IL-6, IL-23 y TNF,

inicia una señalización al entrar en contacto con el manano de *C. albicans*, lo que genera su activación. En el artículo "El papel de la IL-17 en la protección contra las infecciones de las mucosas por Candida" por Bemnet G. et al.<sup>29</sup> se resalta el papel de la IL17, la cual actúa como un marcador de reclutamiento de PMN en el sitio de infección y además influye en la respuesta de las células B y células T.

En cuanto a los tratamientos convencionales utilizados, se encontró a lo largo de la revisión que el medicamento de elección son los antimicóticos de la familia de los azoles, en especial el fluconazol, el artículo "Vulvovaginitis: detección y tratamiento de tricomoniasis, candidiasis vulvovaginal y vaginosis bacteriana" realizado por Van Schalkwyk, et al.<sup>6</sup> menciona los diferentes tipos de antifúngicos utilizados en el tratamiento de CVV complicada y no complicada, los cuales son en su mayoría azoles, sin embargo, varía la dosificación y el tiempo de administración del medicamento.

El uso continuo del fluconazol como medicamento de elección en la mayoría de las situaciones, ha generado que diversas Cepas de *C. albicans* hayan generado resistencia a él, se han documentado diferentes mecanismos que el hongo ha desarrollado para evitar el efecto antimicótico, en el anexo tabla 11 se resumen los principales mecanismos de resistencia a antifungicos de *C. albicans*. Adicionalmente la biopelícula es otro mecanismo de resistencia que está estrechamente relacionado con la patogénesis de *C. albicans* y su capacidad para formar hifas y crear una matriz extracelular fuerte.

La resistencia a antimicóticos se ha convertido en un problema de salud a nivel mundial de ahí la necesidad de buscar medicamentos alternativos que permitan tratar a la paciente sin el riesgo de generar una posible resistencia, en el caso de *C. albicans* se han documentado varios tratamientos alternativos, que incluyen, extractos de polen, y péptidos antimicrobianos; se resalta el artículo "Péptidos antimicrobianos, una alternativa prometedora para el tratamiento de enfermedades infecciosas" desarrollado por Del Angel. et al.<sup>52</sup> en el cual muestra la capacidad de los péptidos antimicrobianos como posible tratamiento alternativo, debido a su habilidad de dañar la membrana celular del patógeno y a su producción natural como sintética.

## 6. DISCUSIÓN

Durante el desarrollo del trabajo se consideraron publicaciones realizados desde enero del 2010 a febrero del 2021, en la búsqueda se incluyeron publicaciones como, artículos de revisión, investigaciones experimentales entre otras. La mayor cantidad de estudios encontrados fueron efectuados en Estados Unidos, posiblemente debido a que la Candidiasis vulvovaginal es un problema común que está asociado a índices elevados de morbilidad, y los signos y síntomas de esta infección constituyen una de las principales razones por las que las mujeres buscan el atención médica y ginecológica siendo reportadas más de 10 millones de consultas al año<sup>58</sup>

En cuanto a los estudios realizados en Colombia, pese a que han sido pocos, estos han sido enfocados en el diagnóstico y la resistencia a anti fúngicos, ya que en la actualidad la resistencia a antimicrobianos, incluyendo los antimicóticos es una preocupación. Un estudio realizado en la ciudad de Medellín, sobre susceptibilidad in vitro a fluconazol (FCZ) y a voriconazol (VCZ) mediante la difusión en disco, en aislamientos de especies de *Candida* en pacientes de UCI de algunos hospitales, brindo un acercamiento a situación local, si bien la susceptibilidad de los aislamientos a estos dos antimicóticos correspondió al 78,3% (FCZ) y 94,0% (VCZ)<sup>65</sup> hay que tener en cuenta que la automedicación es un evento recurrente en Colombia, y que pese a que en este estudio la susceptibilidad fue alta, en la practica el consumo de medicamentos antimicrobianos/antimicóticos de venta libre no es controlado y puede ser un factor de riesgo que predisponga a la resistencia a estos fármacos.

Por otro lado, se sabe que el prurito y el ardor son los signos y sintomas mas comunes, y que se manifiestan en la mayoría de los casos con una frecuencia del 91.20% y 68.30% respectivamente<sup>5,22,58,63</sup> sin embargo estas manifestación, junto con las otras de menos frecuencia, pueden variar entre mujeres ya que la presencia de estos síntomas depende de multiples factores, ya sean genéticos, ambientales, de higiene o incluso inmunológicos. Uno de los factores de riesgo o predisposición documentado en varios artículos es el consumo de antimicrobianos, como se comentó anteriormente, este tipo de infecciones tienden a tener un elevado nivel de autodiagnóstico y posterior automedicación; estos fármacos, no solo atacan el sitio de infección localizado, si no que por el contrario tiene un efecto a nivel de todo el cuerpo, y no solo ataca a los microorganismos patógenos, sino que también afecta de manera directa a la microbiota

natural, en la cavidad vaginal las mujeres poseen una serie de bacterias de las que resaltan los lactobacilos, tienen como función la regulación de microorganismos incluyendo *C.albicas*, y al consumir estos fármacos de manera no controlado y sin prescripción médica, se genera una disrupción de esa microbiota generando las condiciones propicias para que se genere una infección.

Otro factor relevante es el umbral de inflamación, es decir el nivel de sensibilidad mínima a un proceso inflamatorio; como parte de la respuesta inmune se genera inflamación debido a la señalización y migración de componentes inmunológicos al sitio de infección, un grado inflamatorio alto, ya sea por la cantidad de celular levaduriformes presentes en la cavidad vaginal, o por fallo en la inmunotolerancia de la vagina puede generar que *C.albicans* se transforme en su forma patogénica de hifa, lo que desarrollaría el inicio de la infección. Se ha observado que mujeres que presentan CVVR , poseen una sensibilidad a la inflamación mayor, es decir que tienen un umbral de inflamación bajo, ya que es más fácil de alcanzar, lo que indicaría una mayor predisposición a la infección.

El fluconozal es el antifúngico más utilizado a nivel mundial para el tratamiento de Candidiasis vulvovaginal, ya sea por prescripción médica o automedicación, sin embargo, el amplio uso de este fármaco ha generado el desarrollo de mecanismos de resistencia por parte de *C. albicans*, los cuales pueden ser de carácter molecular o genético, De cualquier manera el resultado en ambos casos es el mismo, la dificultad al tratar infecciones con un alto nivel de resistencia a fármacos. (CVV complicada o CVVR) el tratamiento en el caso de la CCVR se requieren cultivos y tener en cuenta enfermedades preexistentes (descartar diabetes o VIH), el papel de la paciente en el cumplimiento del tratamiento es crucial ya que se pueden producir fallos e ineficacia del tratamiento por mal cumplimiento, por lo cual es muy importante aclararle al paciente que el rol que ella juega es muy importante, adicionalmente se debe buscar el tratamiento más eficaz, y que cumpla con los requerimientos terapéuticos, lo ideal es un tratamiento con una duración corta y dosis conveniente<sup>6</sup>.

Como parte de la estrategia para disminuir el riesgo de resistencia a antimicóticos, se busca emplear el uso de tratamientos alternativos como por ejemplo: derivados de la miel de abeja como

el propoleo, la planta *Mitracarpus frigidus*, lactobacilos y APM (péptidos antimicrobianos; estos últimos poseen la capacidad de atacar la membrana celular del hongo y provocar la liberación de los componentes intracelulares, lo cual llevaría a la destrucción y eliminación del hongo. Los avances e innovaciones en ingeniería de proteínas, han permitido la síntesis de más de 5000 PAMs de origen natural, y en la actualidad se comercializan PAMs contra *Candida albicans*, como el compuesto Pneumocadin, producido por Pharmatech y es un compuesto semisintético, y se encuentra ya en fase clínica, sin embargo aunque la acción de los PAMs lleva alrededor de 40 años, la comercialización de estos péptidos con actividad antifúngica es relativamente reciente. La FDA (Food and Drug Administration de Estados Unidos) ha aprobado péptidos antifúngicos que demostraron ser viables en el tratamiento de patógenos comunes en humanos.

## 7. 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, multiresistentes y extremodrogoresistentes, es arduo y puede presentar complicaciones.
- La búsqueda y desarrollo de fármacos alternativos como los 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.

## 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](https://journals.lww.com/greenjournal/Fulltext/2012/12000/Fluconazole_Resistant_Candida_albicans.22.aspx)
3. Rad MM, Zafarghandi MS, Zabihi MA, Tavallae 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](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, FakhfakhN, 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%3Dihub>
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, Gursoy, 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. Makanjuola, 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, Icelly 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): 52. 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](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: [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. *Revisiones críticas en microbiología* [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, Fabbrocini 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, Kumaramanickavelb 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, Matijejić T, Pustijanac E, Bekić S, Kotris I. *Candida albicans* : los factores de virulencia y las manifestaciones clínicas de la infección. *J Fungi*

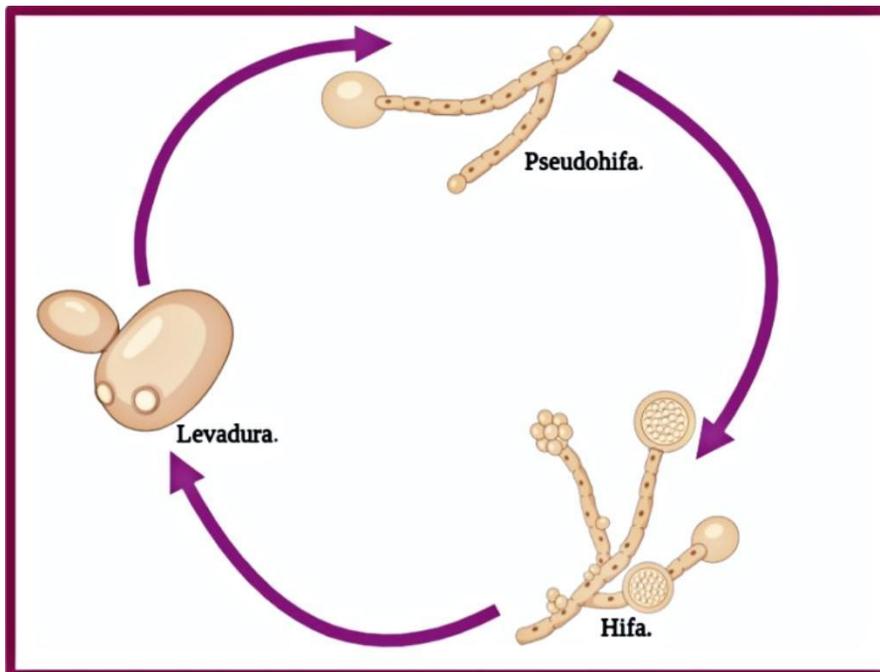
- (Basilea).[internet] 2021 [Consultado marzo 26 de 2021]; 7 (2): 79. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7912069/>
46. Rojas A, Pérez J, Hernández J, Zapata Y. Análisis cuantitativo de la expresión de genes de resistencia a fluconazol en cepas de *Candida albicans* aisladas 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, Piacezzi 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 prometedor 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](https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S016930702030186X)
  54. da Silva S, Nunesde S, Vianna R,Teixeirada 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](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/S0301211510005701https://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 \(nih.gov\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7241708/)
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/myl107-8d.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/wp-content/uploads/2019/07/Primer-Consenso-Colombiano-de-Vaginitis-infecciosa-y-vaginosis.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 I137, 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.

## ANEXOS

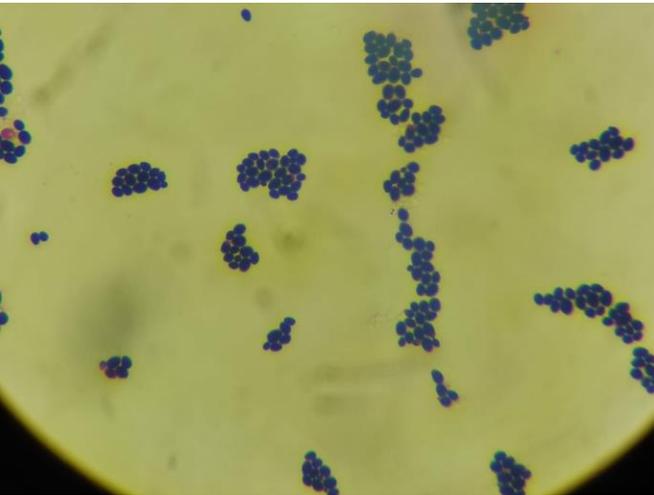
### FIGURAS



**Figura 1.** Cambios morfológicos y las transiciones de *Candida albicans* durante el proceso de infección. Elaborado por Alejandra Ocampo, estudiante de Bacteriología y Laboratorio clínico X semestre UCMC y agregado con su autorización.



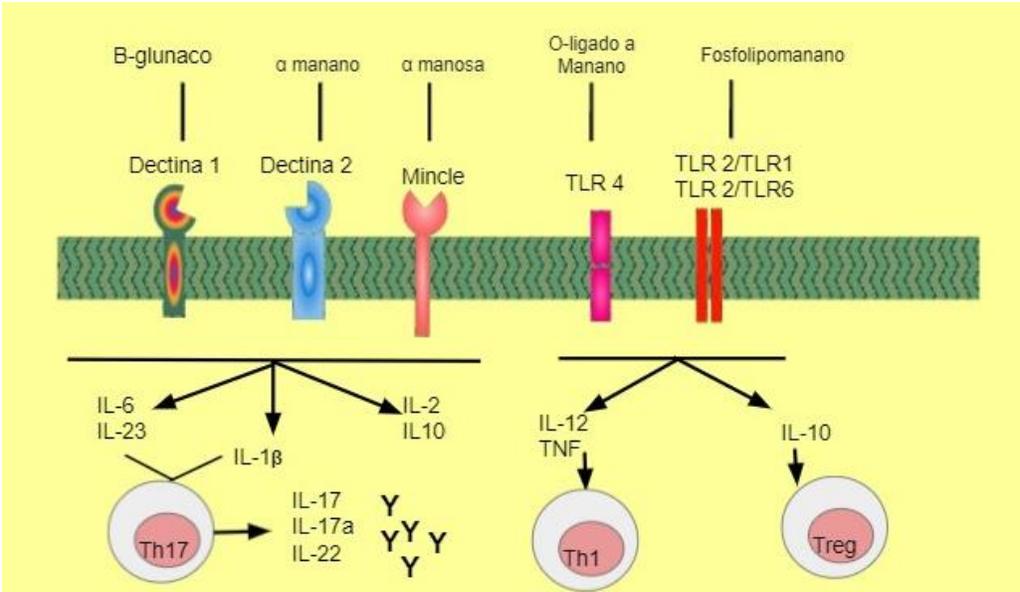
**Figura 2.** Crecimiento de colonias de *C. albicans* en Agar Sangre. (Imagen Agregada con permiso de la Autora Camila Beltran, Estudiante de X semestre Bacteriología UCMC)



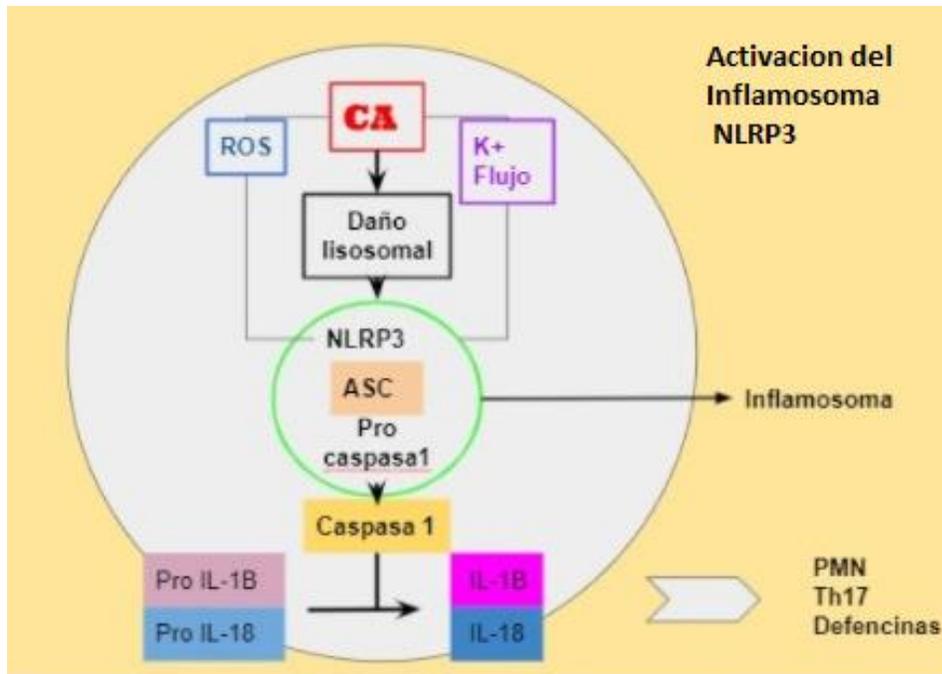
**Figura 3.** Formas levaduriformes de *Candida albicans* en tinción de Gram. (Imagen Agregada con permiso de la Autora Camila Beltran, Estudiante de X semestre Bacteriología UCMC)



**Figura 4.** Prueba de tubo germinal positivo *C. albicans*<sup>1</sup> Tomado de Candidiasis (vulvovaginal). 2010

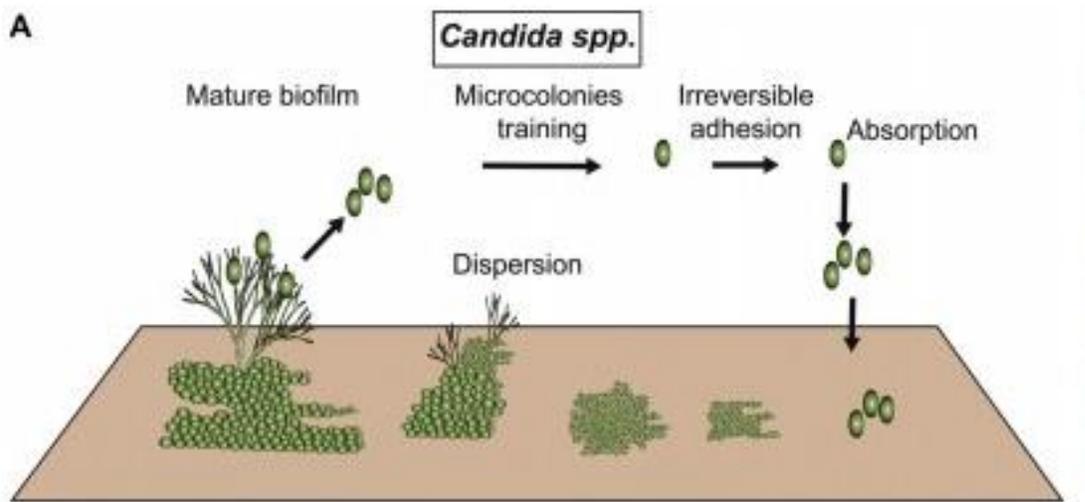


**Figura 5.** Respuesta inmune contra *C. albicans* mediante receptores de lectinas tipo C. Elaborado por Jareth Lugo.

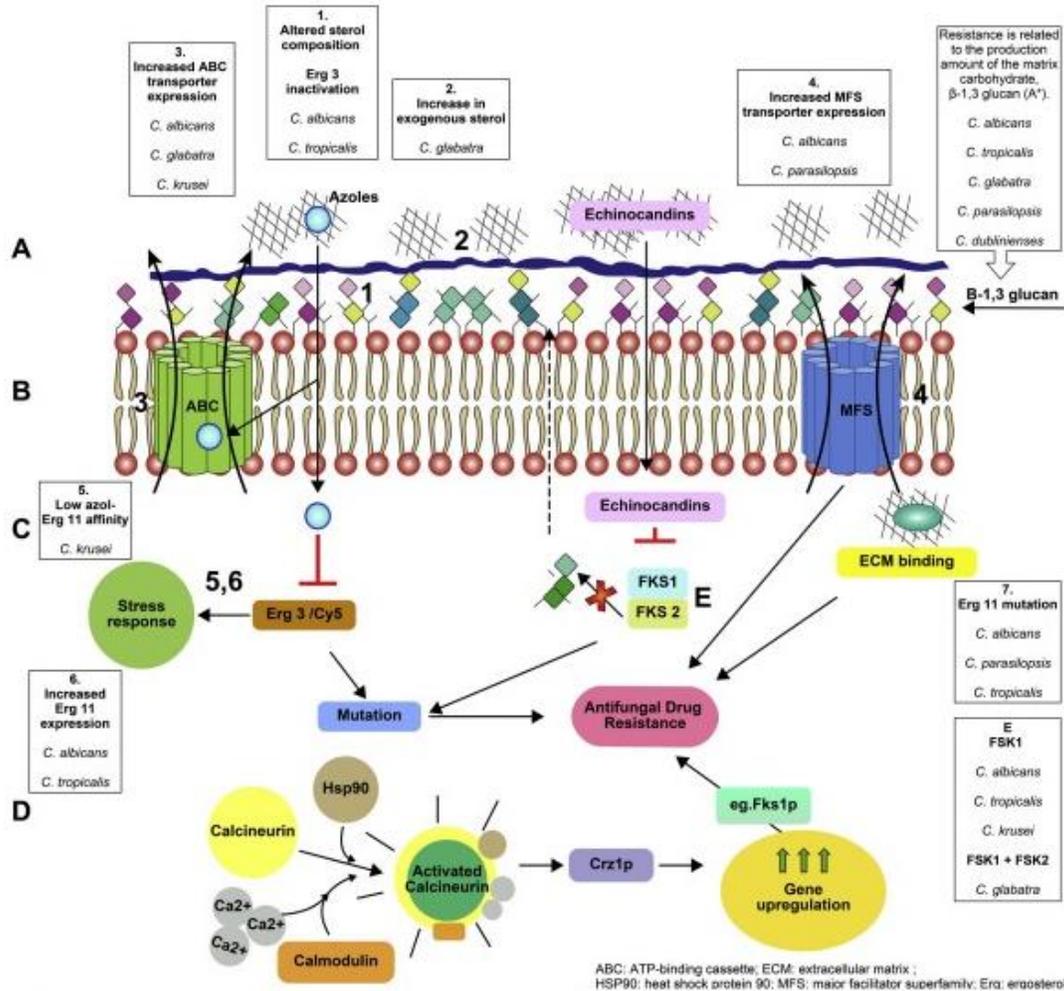


**Figura 6.** Activación del inflamasoma por *C. albicans*. Elaborado por Jareth Lugo

*Candida albicans* (CA) o uno de sus productos como por ejemplo Sap2 penetra la células epiteliales de la vagina, estas reconocen el patógeno y envían una “señal de alerta”, que origina una serie de reacciones, de las que hacen parte las alteraciones metabólicas como el flujo de K<sup>+</sup> y liberación de oxidantes (ROS) y daño lisosomal, esos cambios metabólicos activan un complejo proteico denominado inflamasoma que se compone de proteínas ASC (asociadas a la apoptosis y proteínas tipo speak) y una proenzima denominada procaspasa 1, al activarse el inflamasoma se libera Caspasa 1, la cual tiene como función clivar los precursores Pro IL1B y Pro IL18, convirtiéndolos en IL1B e IL18 respectivamente, estas van a generar la activación del subtipo de células T, denominado T Helper en especial TH17, seguido por un flujo de Neutrófilos en el sitio de activación y liberación de compuestos antimicrobianos como beta defencinas<sup>22</sup>

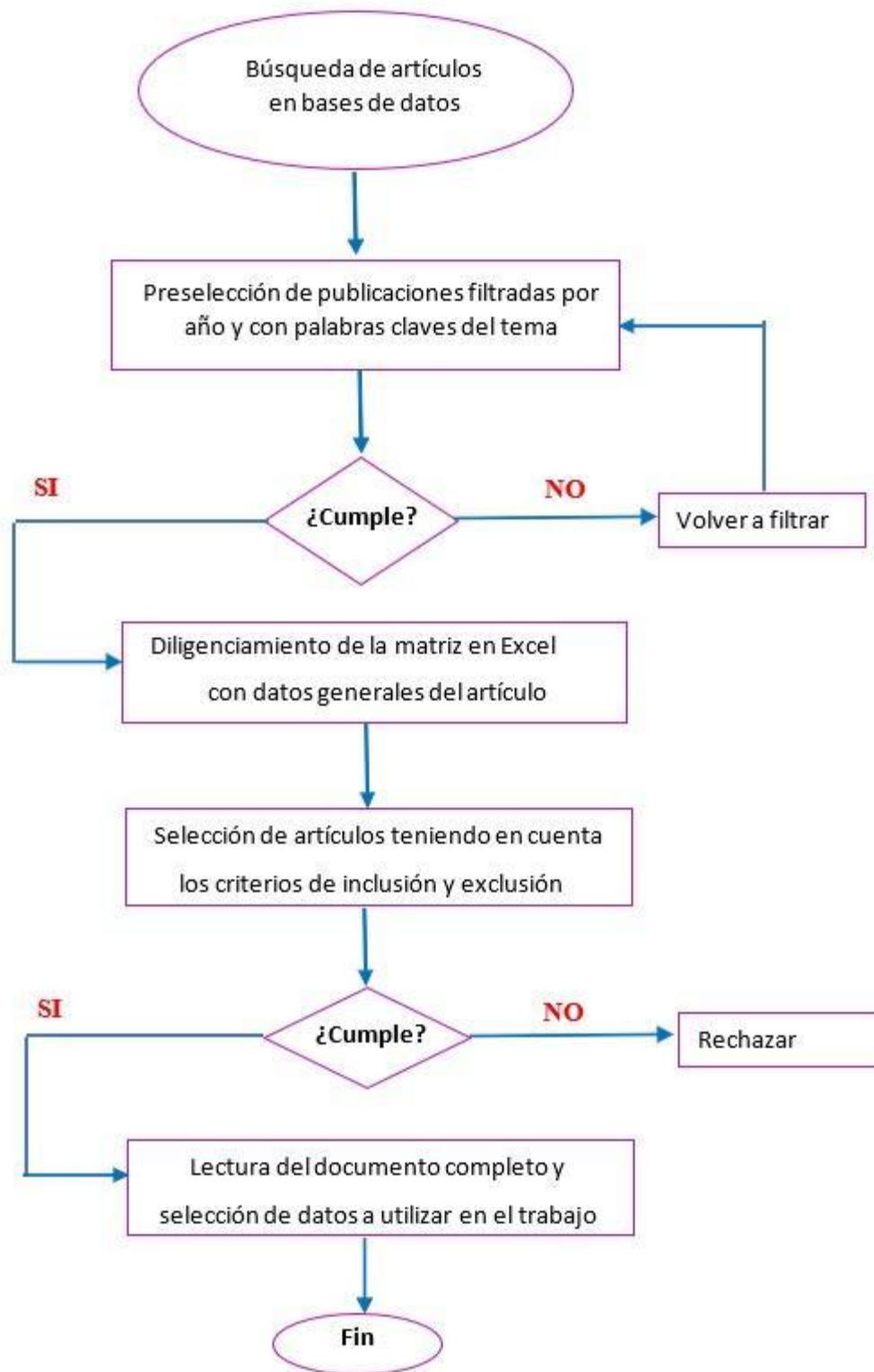


**Figura 7.** Estados del desarrollo de biopelícula por parte de *C. albicans*<sup>42</sup>.  
 Tomada de Biofilms and vulvovaginal candidiasis C. Rodríguez-Cerdeira et al. 2019.



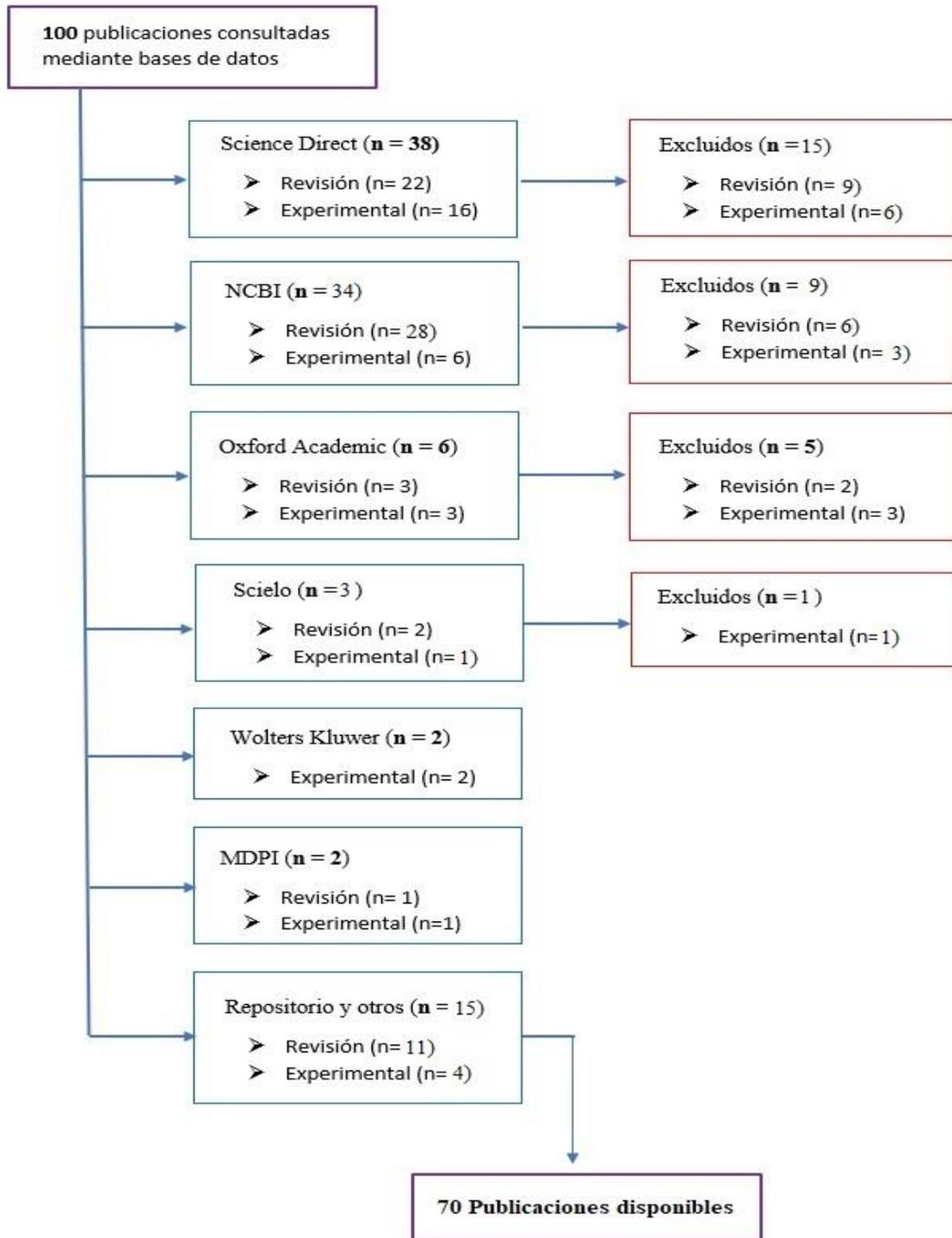
**Figura 8.** Mecanismos detrás de la resistencia de la biopelícula, contra antibióticos en *Candida* spp. (A) la habilidad de construir una película estable basada en una Matriz extracelular (ECM) es esencial para el escudo de *Candida* contra los antimicóticos, Esta resistencia está relacionada a la producción de ECM carbohidrato,  $\beta$ -1,3 glucano. (B) El sistema de transporte de membrana ABC y MFS reduce la concentración intracelular de los antimicóticos 1. La Inactivación de Erg3 conlleva el uso de esteroides alternativos en la membrana de la levadura 2. El aporte de esteroides exógenos conduce a un aumento de los transportadores (ABC y MFS), reduciendo la concentración intracelular de azoles. 5. Una afinidad baja entre los azoles y la proteína Erg11 disminuye el potencial de inhibición. 6. La sobreexpresión de Erg11 reduce el enlazamiento con los azoles (C) Mutaciones en los genes Erg 11, CYP51, FKS1 induce resistencia cruzada a diferentes antimicóticos. (D) Diferencias vías que son inducidas por el estrés, son activadas durante el crecimiento de la biopelícula, lo que ayuda a la resistencia a los antifúngicos, estas vías con la MAPK, calcineurina y HSP90, entre otras. (E) La codificación de los genes FKS1/ 2

subunidades de glucano sintetasa están relacionados a la resistencia a la equinocandina. ABC: ATP-binding cassette, ECM: Matriz extra celular, HSP90: proteína de choque térmico 90, MAPK: mitogen-activated protein kinase, MFS: Superfamilia facilitadora mayor, Erg: ergosterol . Tomada de Biofilms and vulvovaginal candidiasis C. Rodríguez-Cerdeira et al<sup>42</sup>.

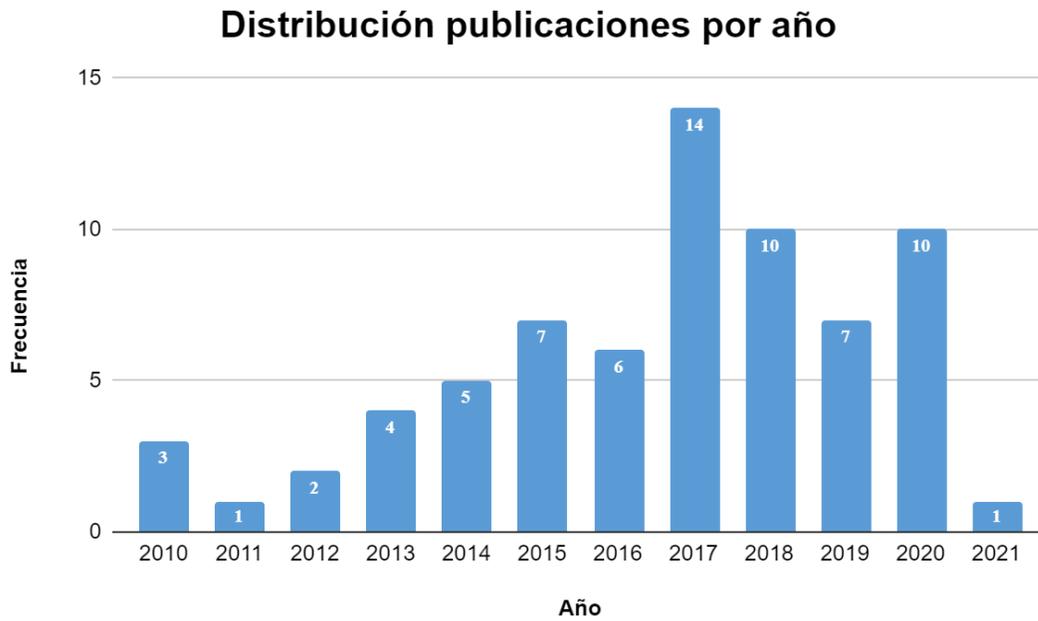


**Figura 9.** Flujograma para la selección de publicaciones.

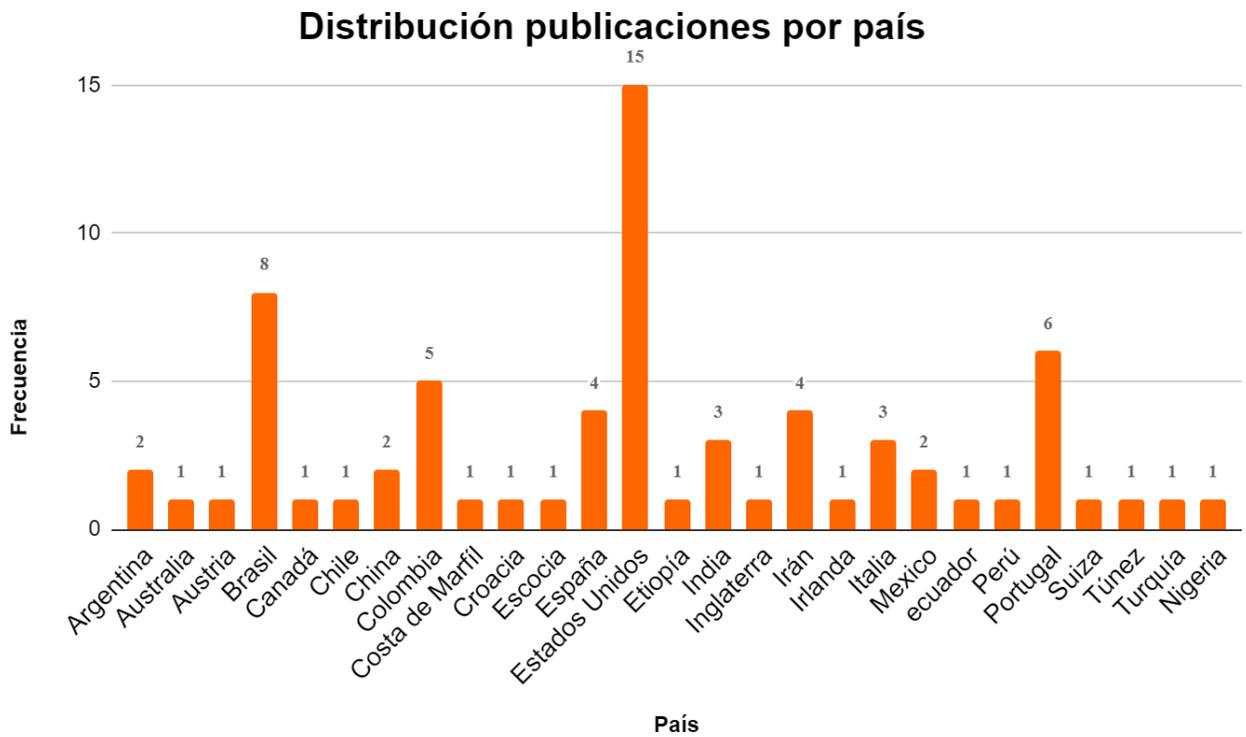
mecanismos de evasión de la respuesta inmune, y mecanismos de resistencia a antimicóticos.



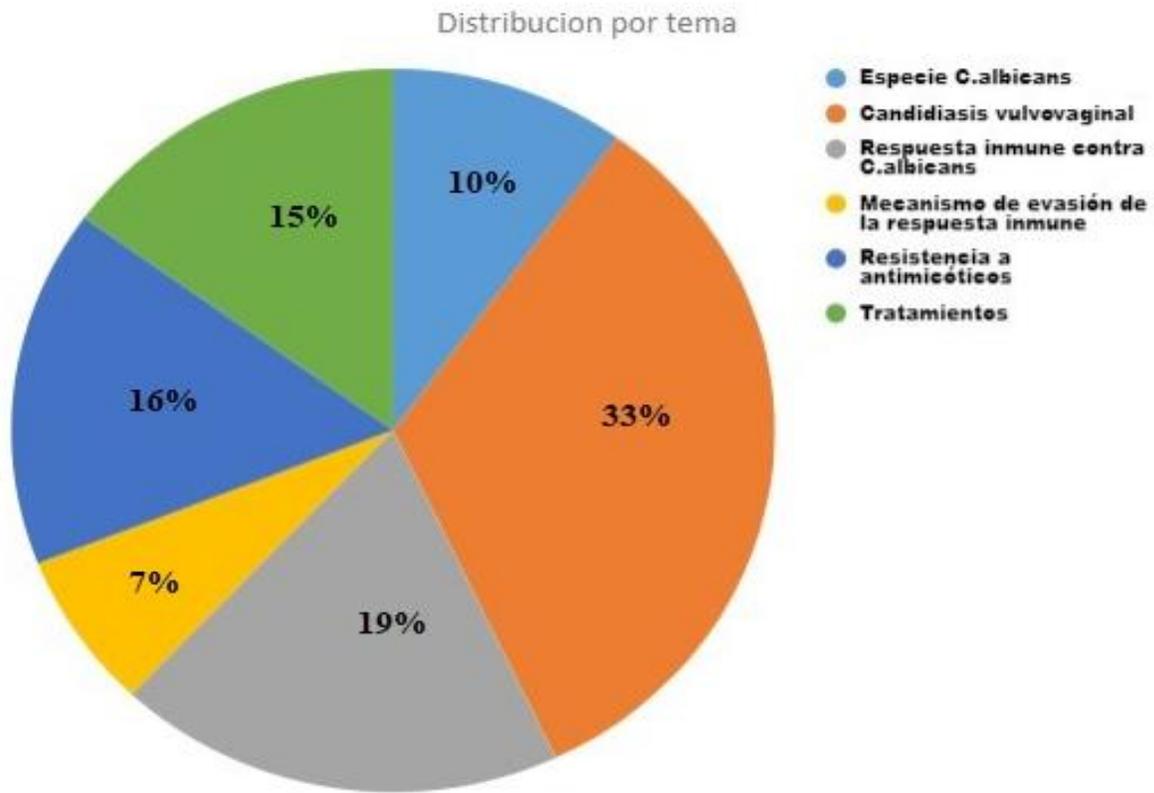
**Figura 10.** Exclusión de Publicaciones para el desarrollo del trabajo.



**Figura 11.** Distribución de publicaciones por año.

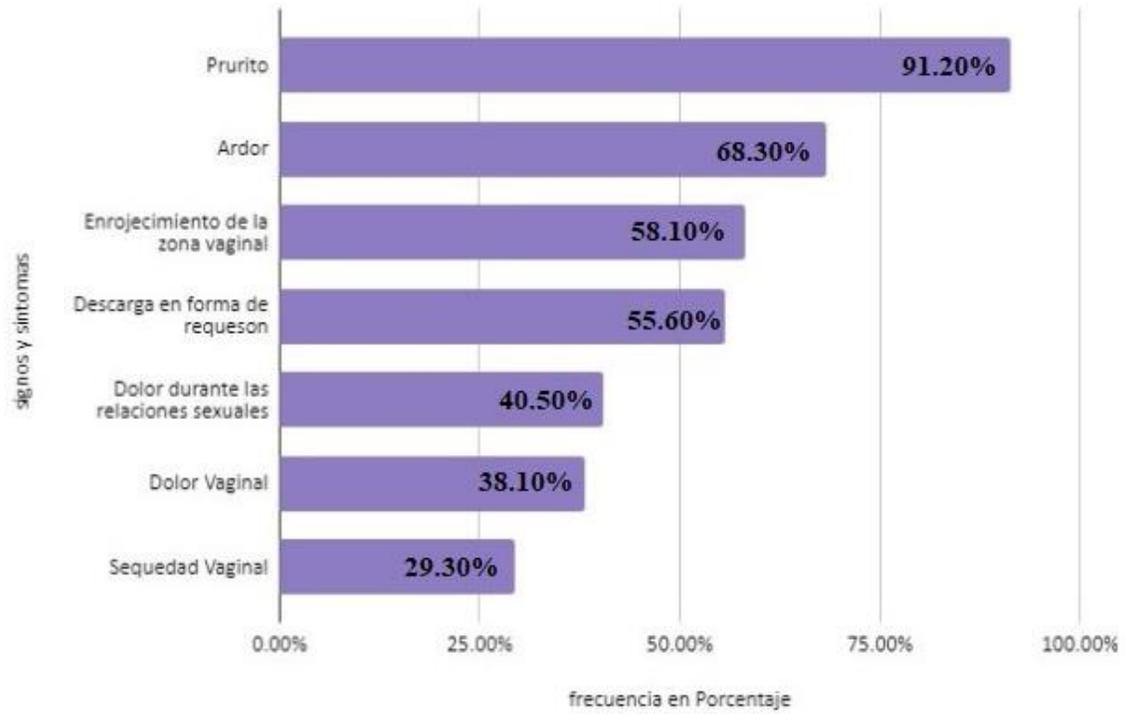


**Figura 12.** Distribución de publicaciones por país.

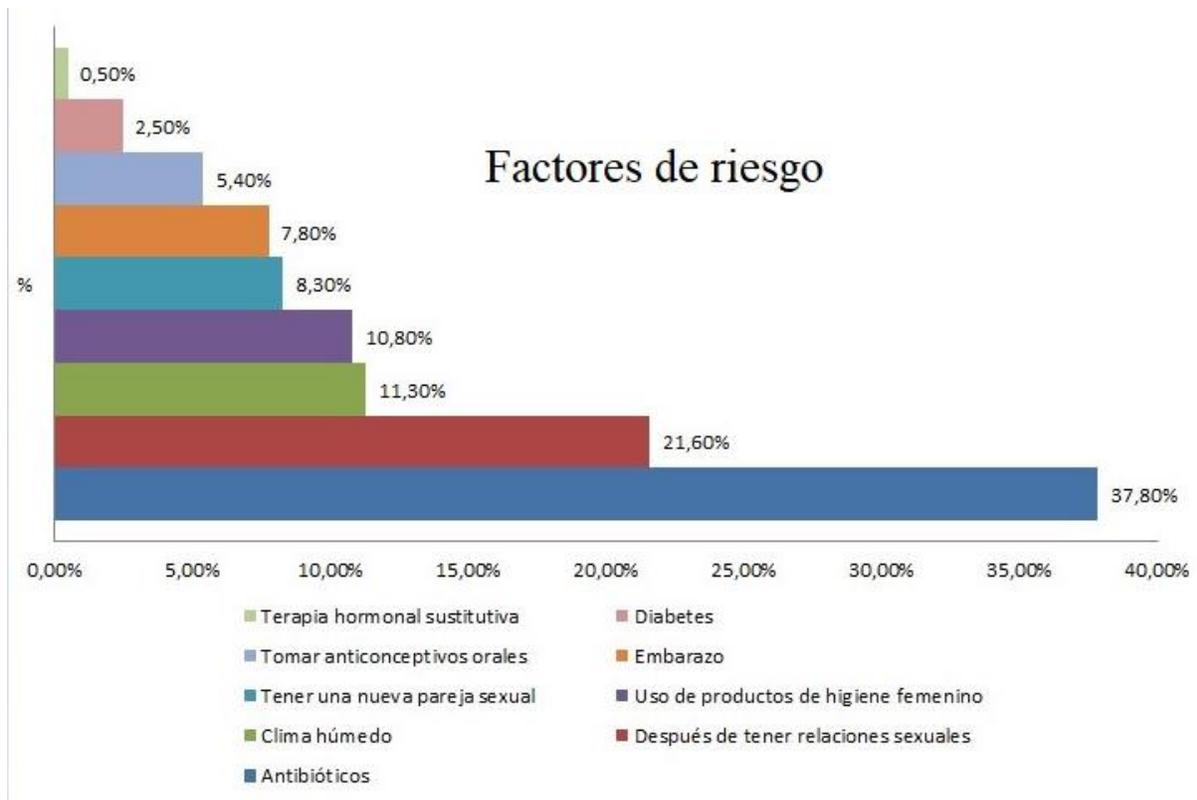


**Figura 13.** Distribución de publicaciones por tema.

### Signos y síntomas VS Frecuencia en %



**Figura 14.** Frecuencia de signos y síntomas



**Figura 15.** Factores de riesgos más representativos.

## TABLAS

**Tabla 1.** Especies y prevalencia de *Candida* asociadas a candidiasis vaginal <sup>20,57</sup>.

<b>Especie de <i>Candida</i></b>	<b>Prevalencia</b>
<i>C.albicans</i>	65.1%
<i>C.glabrata</i>	13.1%
<i>C.tropicalis</i>	6.2%
<i>C.krusei</i>	4.0%
<i>C. guilliermondii</i>	0.60%
<i>C. parapsilosis</i>	0.60%

Elaborado por Jareth Lugo Casas

**Tabla 2.** Especies de *Candida* y Ubicación Geográfica<sup>62</sup>

<b>Especie</b>	<b>Ubicación geográfica</b>
<i>C.glabrata</i>	Asia pacifico, Unión europea
<i>C.tropicalis</i>	África, Medio Oriente
<i>C. parapsilosis</i>	Estados Unidos, Latino América

Elaborado por Jareth Lugo Casas

**Tabla 3.** Signos, síntomas y factores de riesgo asociados a CVV.

<b>Signos y síntomas</b>	<b>Porcentaje de aparición</b>
Prurito	91.20%
Ardor	68.30%
Enrojecimiento en la zona vaginal	58.10%
Descarga de Requesón	55.60%
Dolor durante las relaciones sexuales	40.50%
Dolor vaginal	38.10%
Sequedad vaginal	29.30%
<b>Factores de riesgo</b>	
Antibióticos	37.80%

Después de tener relaciones sexuales	21.60%
Clima húmedo	11.30%
Uso de productos de higiene femenino	10.80%
Tener una nueva pareja sexual	8.30%
Embarazo	7.80%
Tomar anticonceptivos orales	5.40%
Diabetes	2.50%
Terapia hormonal sustitutiva	0.50%

Elaborado por Jareth Lugo Casas

**Tabla 4.** Agares primarios y composición <sup>4,65,68</sup>

<b>Agares primarios</b>	
<b>Agares</b>	<b>Composición</b>
Agar Sabouraud	Agua purificada (disolvente) Agar (agente solidificante) Digerido pancreático de caseína (peptona) Tejido animal digerido (peptona) Glucosa Puede tener cloranfenicol o gentamicina (antibiótico)
Agar chocolate	Agua ultrapurificada (Disolvente) Agar (agente solidificante) Digerido pancreático de caseína (peptona) Cloruro de sodio Glóbulos rojos de cordero lisados (hemoglobina)
Agar harina de maíz tween 80	Agua purificada (disolvente) Agar (agente solidificante) Harina de maíz (sustrato) Glucosa Poliéster 80 de sorbitan monooleato o polisorbato (sustrato emulsionante)
Agar Mycosel	Agua purificada (disolvente)

	Agar (agente solidificante) Digerido papaico de harina de soja (peptona) Dextrosa Cloranfenicol (antibiótico) Cicloheximida (inhibidor de hongos no patógenos)
--	--

Elaborado por Jareth Lugo Casas

**Tabla 5.** Técnicas de microscopía para el diagnóstico presuntivo de levaduras y hongos<sup>58,65,66.</sup>

<b>Técnicas de microscopía empleadas en el diagnóstico de levaduras y hongos</b>	
Hidróxido de potasio (KOH)	Esta técnica disuelve lentamente las células de la muestra, permitiendo la visualización de las formas micóticas, que para el caso de <i>C. albicans</i> serían levaduras, pseudohifas y filamentos; para mejorar la nitidez de las formas, se puede calentar levemente.
Coloración de Giemsa/Wright	Sobre una lámina se realiza un extendido con la secreción vaginal, que se deja secar y se fija con alcohol o al calor, al usar Giemsa o Wright se pueden observar levaduras únicas o con blastoconidias, con o sin la presencia de pseudohifas, en el caso de <i>C. albicans</i> , si se observan pseudohifas.
Coloración de Gram	Todas las estructuras fúngicas son Gram positivas, y al igual que en la coloración de Giemsa se pueden observar levaduras únicas o con blastoconidias. En el caso de <i>C. albicans</i> se observan pseudohifas.

Elaborado por Jareth Danitza Lugo Casas.

**Tabla 6.** Inmunodeficiencias relacionadas a variaciones genéticas que influyen en la respuesta inmune contra *C. albicans*<sup>25</sup>

<b>Gen</b>	<b>Fenotipo</b>
IL2RG, RAG1, RAG2, ADA	Pérdida de células T y/o B.
UNC119, MAGT1, RAG1	linfopenia idiopática CD4
STAT3	HIES debido a IL-23R defectuosa, señalización de IL-6R, disminución de TH17
DOCK8	HIES debido a una formación defectuosa de la sinapsis de las células T y migración

	desregulada de DC
IκBA	Daño en TCR y señalización de NF-κB
Are	Autoanticuerpos contra IL-17A/F/IL-22
RORC	pérdida de producción de IL-17 A/F, nódulos linfáticos, y daño en la respuesta del IFN-γ
IL-17F/IL-17RA/IL-17RC/Act1	Señalización defectuosa de IL-17A/F
STAT1	Ganancia de función mutación llevando a una excesiva respuesta de IFN tipo I y II, lo que conlleva a disminución de Th17
IL-12RB1	Abolición de respuesta a IL-13 y IL-12
Clec7A/Card9	Fagocitosis defectuosa, producción de IL-1B y IL-6 por PBN s y producción de células T por IL-17.

Tabla Modificada de Sakeen W.Kashem, Daniel H.Kaplan. 2016.

**Tabla 7.** Mecanismos de evasión de la respuesta inmune por parte de *C.albicans*<sup>21</sup>.

Método de Evasión	Mecanismo
Encubrimiento de los PAMPs	Para que <i>C. albicans</i> sea fagocitada, necesita ser reconocida por el hospedero, para evitar el reconocimiento, los glucanos se encuentran encubiertos por los componentes de pared externa de la célula del hongo, evitando así ser detectados por la dectina 1.
Inhibición y degradación del complemento	<p><i>C. albicans</i> posee diferentes métodos para inhibir con la activación del complemento, con la finalidad de evitar la fagocitosis o para disminuir la producción de citoquinas proinflamatorias, se ha demostrado que las SAPs degradan C3b y así inhiben la opsonización de <i>Candida</i>.</p> <p><i>C. albicans</i> tiene la capacidad de unirse al regulador Cb4- de unión a proteína, al factor H, FHL-1 y la proteína unidora de plasminógeno con el fin de evitar la acción del sistema del complemento.</p> <p>La proteína Pra1 de la superficie de <i>C. albicans</i>, se une al factor H y a la C4b-de unión de proteína, para regular la activación del complemento.</p>

Inhibición de la formación del fagolisosoma	<i>C. albicans</i> posee la facultad de modificar el tráfico de membranas intracelulares inhibiendo la formación del fagolisosoma. Este paso es dependiente de la viabilidad fúngica y tiene relación con la capacidad de producir hifas.
Inhibición de especies reactivas de oxígeno (ROS),	Para contrarrestar el estrés oxidativo <i>Candida</i> dispone de varios mecanismos defensivos como el superóxido dismutasa (SOD), y la activación de catalasas (CAT), se conoce también que <i>C. albicans</i> puede generar vacuolas, lo que le confiere resistencia al estrés oxidativo y favorece el crecimiento como hifas.
Farnesol	El Farnesol fue identificado como una molécula de «quorum sensing» o «conversación celular» que refrena la transición entre la fase de levadura a hifa de <i>C. albicans</i> como una manera de autorregulación. Hoy en día es considerado como un factor de virulencia de <i>C. albicans</i> ya que, disminuye la viabilidad de los macrófagos y por otra parte, protege a <i>C. albicans</i> del estrés oxidativo mediante la inducción de una sobreexpresión de los genes CAT1, SOD1, SOD2 y SOD4 en la levadura.
Inhibición de la producción de IL-17	<i>C. albicans</i> es capaz de inhibir IL-17 del hospedero mediante la alteración del metabolismo del triptófano, este metabolismo es regulado por dos enzimas: indolamina 2,3-dioxigenasa (IDO) y triptófano hidroxilasa. Al generar una inhibición la expresión de IDO, la levadura puede cambiar el metabolismo del triptófano, produciendo una reducción de las quinureninas y aumentando los metabolitos 5-hidroxitriptófano. El incremento en los niveles de 5-hidroxitriptófano inhibe la producción de IL-17 por el hospedero.

Elaborado por Jareth Lugo Casas

**Tabla 8.**Tipos de tratamiento para candidiasis vulvovaginal<sup>6</sup>.

CVV No complicada	Terapia	Medicación	Dosis
	Antifúngicos de	Clotrimazol Crema o ungüento	1% Una vez al día x 7 días o, 2% una vez al día x3 días, o, 10% una vez.
		Óvulo o supositorio	200 mg: una vez al

	imidazol		día x 3 días o 500 mg: una vez.
		Miconazol Crema o ungüento	2% una vez al día x 7 días o 4% una vez al día por 3 días
		Óvulo o supositorio	100 mg una vez al día x 7 días o, 400 mg una vez al día x 3 días o 1200 mg una vez.
	Antifúngicos triazoles	fluconazol oral	150 mg: una vez
		Terconazol crema (solo con prescripción)	0.4% una vez al día x 7 días
<b>CVV Recurrente</b>			
	Inducción	Imidazol crema	10 a 14 días
		Fluconazol (oral)	150mg: 3 dosis, cada 72 horas
		Inserto de ácido bórico	300 a 600 mg al día x 14 días
		Inserto de clotrimazol	500mg una vez al mes x 6 meses
	Mantenimiento	Fluconazol oral	150 mg una vez a la semana
		Inserto de ácido bórico	300mg al día x 5 días al inicio de cada ciclo menstrual
		Ketoconazol Oral	100mg una vez al día.

Modificada de Julievan Schalkwyk MD, Mark H, Yudin MD. 2015

**Tabla 9.** Genes involucrados en las diferentes fases de desarrollo del *C. albicans*<sup>42</sup>

<b>Candida spp.</b>	<b>Tipo</b>	<b>Nombre del Gen</b>	<b>Descripcion de los principales descubrimientos</b>
<i>C. albicans</i>	Adhesión y/o Colonización	A1S1	Adhesina proteica de la pared celular; participa en la adhesión a las células endoteliales vasculares y a las células epiteliales orales
<i>C. albicans</i>	Adhesión y/o Colonización	ALS3	Adhesina proteica de la pared celular; participa en la adhesión a las células endoteliales vasculares y a las células epiteliales orales
<i>C. albicans</i>	Adhesión y/o Colonización	ALS5	Proteína de la pared celular que participa en el proceso de adhesión
<i>C. albicans</i>	Adhesión y/o Colonización	CSH1	Gen que induce el factor Alfa en células blancas; adhesión total de la biopelícula
<i>C. albicans</i>	Adhesión y/o Colonización	CZF1	Factor de transcripción; necesario para la adherencia de la levadura a la silicona
<i>C. albicans</i>	Adhesión y/o Colonización	EAP1	Proteína de la pared celular ligada a la GPI; implicados en la adhesión célula-célula
<i>C. albicans</i>	Adhesión y/o Colonización	HWP1	Adhesina de la pared celular; involucrado en la etapa de la adhesión: promueve el contacto físico entre células epiteliales y células fúngicas
<i>C. albicans</i>	Adhesión y/o Colonización	PGA10	Proteína de membrana GPI; involucrado en la adherencia total y esencial para el desarrollo de la biopelícula
<i>C. albicans</i>	Dispersión	HSP90	Resistencia a los azoles de la biopelícula; regulador clave en la dispersión del biofilm
<i>C. albicans</i>	Dispersión	NRG1	factor de transcripción; la sobreexpresión aumenta la liberación de las células; regulador negativo de la filamentación
<i>C. albicans</i>	Dispersión	PES1	Responsable de revertir la transición morfológica (de hifas a levadura): la sobreexpresión aumenta la liberación de células
<i>C. albicans</i>	Dispersión	UME6	Regulador de la transcripción de los filamentos de la levadura; la sobreexpresión reduce la liberación de células
<i>C. albicans</i>	Maduración	ACE2	Involucrado en la regulación del desarrollo de la biopelícula
<i>C. albicans</i>	Maduración	ADH5	Regulación positiva en la producción de la matriz cuando ZAP1 esta activado
<i>C. albicans</i>	Maduración	BCR1	factor de transcripción requerido en la formación de la biopelícula; involucrado en el estado temprano de adhesión

<i>C. albicans</i>	Maduración	BGL2	1,3-Beta- Glucanosiltransferasa de la pared celular; involucrado en la entrega de la matriz
<i>C. albicans</i>	Maduración	BRG1	factor de transcripción para la formación de la biopelícula
<i>C. albicans</i>	Maduración	CCR4	regulador negativo de la producción de la matriz de la biopelícula; sobreproducción de matriz extracelular en <i>Accr4/ccr4</i>
<i>C. albicans</i>	Maduración	CPH2	factor de transcripción; promueve el crecimiento de las Hifas
<i>C. albicans</i>	Maduración	CSH1	Adhesión de la matriz celular; regulador negativo de la producción de matriz cuando ZAP1 está activado
<i>C. albicans</i>	Maduración	EFG1	factor de transcripción para la formación de la biopelícula; involucrado en la superficie de la célula, adhesión y formación de Hifas
<i>C. albicans</i>	Maduración	FKS1	B-1.3 glucansintasa; resistencia de la biopelícula a fluconazol, rol en la regulación de los niveles de beta 1.3 glucano en la matriz extracelular
<i>C. albicans</i>	Maduración	GCA1	Regulador positivo de la producción de la matriz cuando ZAP1 está activado
<i>C. albicans</i>	Maduración	GCA2	Regulador positivo de la producción de la matriz cuando ZAP1 está activado
<i>C. albicans</i>	Maduración	HWP1	Manoproteína de la pared celular de la hifa; requerido para la formación de la Hifa
<i>C. albicans</i>	Maduración	IFD6	Expresión diferencial de la proteína de la pared de la Hifa (HWP1)
<i>C. albicans</i>	Maduración	NDT80	Factor de transcripción en la formación de biopelícula; involucrado en el desarrollo de la Hifa
<i>C. albicans</i>	Maduración	PHR1	Glucanosiltransferasa; involucrado en la entrega de la matriz
<i>C. albicans</i>	Maduración	RLM1	Factor de transcripción putativo; regulador positivo en la producción de la matriz
<i>C. albicans</i>	Maduración	ROB1	Factor de transcripción en la formación de biopelícula.
<i>C. albicans</i>	Maduración	TEC1	Factor de transcripción requerido para la formación de biopelícula; requerido para la formación de la Hifa
<i>C. albicans</i>	Maduración	UME6	Regulador de la transcripción en la transición de levadura a estado filamentosos
<i>C. albicans</i>	Maduración	XOG1	B-1,3 exoglucanasa involucrada en la entrega de la matriz
<i>C. albicans</i>	Maduración	ZAP1	Regulador negativo de la producción de la matriz de la biopelícula; niveles altos de Beta-1,3 glucano, tanto in

			vitro e in vivo Azap1/zap1
--	--	--	----------------------------

Modificada de Biofilms and vulvovaginal candidiasis. 2019.

**Tabla 10.** Variables que influyen en el proceso de formación de la biopelícula<sup>42,60</sup>

<b>Variables que influyen en el proceso de formación de la biopelícula</b>	<b>Descripción</b>
Afluencia de fluido	La afluencia de líquidos permite el intercambio de nutrientes e incluye en la integridad de la biopelícula
substrato	La habilidad de <i>C. albicans</i> de formar biopelículas depende del tipo de material o sustrato en el que esté creciendo, y puede influir en la arquitectura, morfología y grosor de la biopelícula.
Nutrientes	Los nutrientes que se encuentren en el medio de crecimiento, incluyendo lípidos, carbohidratos, suero, entre otros son cruciales en el desarrollo de la biopelícula.
Variabilidad de especies	La habilidad de formar biopelículas varía ampliamente entre las cepas de <i>Candida spp.</i> , <i>C. albicans</i> generalmente produce una mayor y más compleja biopelícula que otras especies.
Genes	Algunos genes como el ALS3: adhesina de pared celular, involucrado en la adherencia endotelial vascular, y oro epitelio, ACE2: Maduración, gen involucrado en la regulación del desarrollo de la biopelícula, NRG1: gen involucrado en la dispersión, factor de transcripción, su sobre expresión incrementa la salida de células, UME6: Regulador de la transcripción entre la transición de levadura a hifa y EFG1: factor de transcripción de la formación de la biopelícula, involucrado en la superficie de la célula, adhesión, formación de la hifa, estos genes modulan la formación de la biopelícula.
Productos de <i>Candida</i>	los productos de <i>Candida</i> juegan un rol importante en la producción y formación de la biopelícula, el alcohol deshidrogenasa controla la conversión del etanol acetaldehído y de esta manera modula la biopelícula, otros productos involucrados son gliceraldehído 3- fosfato deshidrogenasa, o piruvato quinasa.

Elaborado por Jareth Lugo Casas.

**Tabla 11.** Principales mecanismos de resistencia.

<b>MECANISMO</b>	<b>DESCRIPCION</b>
Puntos de mutación en el gen ERG11,	La sustitución de un aminoácido tiene como resultado la disminución de la susceptibilidad al fluconazol
Aumento en la expresión del gen ERG11	Debido a la activación de las mutaciones en el gen que codifica el regulador transcripcional de clúster de zinc Upc2p, se genera un aumento en la resistencia al fluconazol
TAC1 (activador transcripcional de los genes CDR),	La activación de la expresión del regulón de TAC1 es a través de la unión del TAC1 al DRE (drug response element) por sus siglas en inglés, que está presente en los promotores de genes regulados por TAC1,38 debido a que TAC1 se encuentra en el brazo izquierdo de Chr5 con ERG11, la pérdida de heterocigosidad en la presencia de la hiperactividad de TAC1 y mutación de ERG11 resulta en un alto nivel de resistencia a azoles.
La Mdr1p	Es una bomba de salida de la superfamilia facilitadora principal (MFS) que normalmente se expresa en niveles que no son detectables en cepas de <i>C. albicans</i> de tipo salvaje, que es activada en presencia de benomil, diamida y peróxido de hidrógeno, y se encuentra sobre expresada en algunos aislamientos de <i>C. albicans</i> resistentes al fluconazol.
Inactivación del gen ERG3,	Codifica para la biosíntesis de la enzima de ergosterol esterol 15,6 desaturasa. La Erg3p cataliza uno de los últimos pasos en la vía y también convierte los intermedios de esterol 14 $\alpha$ -metilado no tóxicos, que se acumulan durante el tratamiento con azol, en el esterol tóxico 14 $\alpha$ -metilergosta-8,24 (28) -dien-3 $\beta$ , 6 $\alpha$ -diol.
Biopelícula	Película estable basada en una Matriz extracelular (ECM) esencial para el escudo de <i>Candida</i> contra los antimicóticos, Esta resistencia está relacionada a la producción de ECM carbohidrato, $\beta$ -1,3 glucano.

Elaborado por Jareth Lugo.