



Revisión

Candidiasis vulvovaginal: una antigua enfermedad con nuevos desafíos



María Soledad Miró^{a,f}, Emilse Rodríguez^{a,f}, Cecilia Vigezzi^{a,f}, Paula Alejandra Icely^{a,f}, Marcelo Gonzaga de Freitas Araújo^a, Fernando Oscar Riera^{b,f}, Lara Vargas^{c,f}, Claudio Abiega^{d,f}, Juan Pablo Caeiro^{e,f} y Claudia Elena Sotomayor^{a,f,*}

^a Laboratorio de Inmunidad Innata a Patógenos Fúngicos, Departamento de Bioquímica Clínica, Centro de Investigaciones en Bioquímica Clínica e Inmunología, CIBICI-CONICET, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba, Córdoba, Argentina

^b Servicio de Infectología, Sanatorio Allende, Córdoba, Argentina

^c Servicio de Ginecología y Obstetricia, Sanatorio Allende, Córdoba, Argentina

^d Laboratorio Central, Hospital Privado Universitario de Córdoba, Córdoba, Argentina

^e Servicio de Infectología, Hospital Privado Universitario de Córdoba, Córdoba, Argentina

^f Research Group of Immunology and Mycology

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 20 de junio de 2016

Aceptado el 17 de noviembre de 2016

On-line el 18 de abril de 2017

Palabras clave:

Candidiasis vulvovaginal
Candida spp.
Factores de virulencia
Receptores innatos
Células epiteliales vaginales
Células inmunes innatas
Tratamiento

Keywords:

Vulvovaginal candidiasis
Candida spp.
Virulence factors
Innate receptors
Vaginal epithelial cells
Innate immune cells
Treatment

R E S U M E N

La candidiasis vulvovaginal es una antigua enfermedad que aún en el mundo moderno continúa presentando una elevada incidencia. A pesar de los avances terapéuticos no existen siempre tratamientos efectivos y nuestro conocimiento sobre la patogenia de esta micosis es todavía incompleto. El presente artículo discute los avances más sobresalientes relacionados con los factores de virulencia del hongo, el papel de los mecanismos inmunológicos involucrados en la protección vaginal y los defectos genéticos responsables de la recurrencia de esta micosis. Los tratamientos actuales, el uso de nuevos agentes con actividad antifúngica y el desarrollo de estrategias como la vacunación son abordados en el contexto del complejo escenario que rigen las interacciones entre *Candida* y su hospedador.

© 2017 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Asociación Española de Micología.

Vulvovaginal candidiasis: An old disease with new challenges

A B S T R A C T

Vulvovaginal candidiasis is an old disease that, even in a modern world, continues to have a high incidence. Despite the therapeutic advances, treatments are not always effective, and our understanding of the pathogenesis of this fungal infection is still incomplete. A discussion is presented in this article on the most significant developments related to the fungal virulence factors, the role of the immunological mechanisms involved in the vaginal protection, and the genetic alterations that confer susceptibility to the recurrent form of this mycosis. Current treatments, the use of new agents with antifungal activity, as well as the development of strategies, such as vaccination, are approached in the context of the complex scenario that governs the interactions between *Candida* and its host.

© 2017 Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of Asociación Española de Micología.

La infección vaginal por especies de *Candida*, conocida como candidiasis vulvovaginal (CVV), constituye una enfermedad inflamatoria aguda y una razón frecuente de consulta ginecológica. Afecta al 75% de las mujeres en edad reproductiva al menos una vez en su vida⁹. Esta enfermedad es la segunda causa más común de infecciones vaginales, precedida por las vaginosis bacterianas⁵⁷.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: csotomay@fcq.unc.edu.ar (C.E. Sotomayor).

La forma recurrente de esta micosis, conocida como CVV recurrente (CVVR) se define por la presencia de al menos cuatro episodios sintomáticos en un periodo de doce meses^{9,56,57}. En un estudio reciente que incluyó a 6.000 mujeres provenientes de Alemania, Francia, Italia, Reino Unido y Estados Unidos, Foxman et al.²⁴ determinaron que la prevalencia de CVVR fue del 9% y la probabilidad de que la CVV progresase a su forma recurrente fue alta. Los datos globales permiten estimar que esta forma de micosis afecta aproximadamente a 138 millones de mujeres en el mundo⁵⁶. Debido a sus características, esta enfermedad es preocupante por la recurrencia de los síntomas y su naturaleza refractaria a los tratamientos convencionales. Las mujeres que la presentan tienen una calidad de vida disminuida, pues impacta de manera negativa en su desempeño social y laboral⁹. Los síntomas clínicos no son específicos y pueden ser asociados a una gran variedad de infecciones vaginales. Los más frecuentes son prurito y quemazón vulvar, acompañados de enrojecimiento, irritación y secreción vaginal similar al queso *cottage*¹.

Distribución de especies

Generalmente suele estar implicada en la enfermedad una sola especie de *Candida*, pero en una minoría de cultivos vaginales (2–5%) se han aislado dos o más especies¹. Entre un 85 y un 95% de los aislamientos corresponden a *Candida albicans*^{21,57}, y los aislamientos restantes pertenecen a otras especies del género, dentro de las cuales la más común es *Candida glabrata*. Las mujeres con diabetes mellitus de tipo II son más propensas a estar colonizadas por esta última especie. Pese a ser poco frecuentes, *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis* y *Candida krusei* también han sido identificadas como agentes etiológicos de esta infección. La CVV producida por estas especies es clínicamente indistinguible de la causada por *C. albicans*⁵⁷.

Factores predisponentes

Una variedad de factores de riesgo, propios del huésped o asociados a su comportamiento, están claramente relacionados con la aparición de CVV. Los episodios sintomáticos son causados por el sobrecrecimiento de *Candida* en los tractos gastrointestinal, genitourinario o por transmisión sexual¹.

En el tracto genital femenino el crecimiento de este hongo oportunista se encuentra regulado por la microbiota residente, principalmente compuesta por bacilos grampositivos del género *Lactobacillus*. Dentro de los mecanismos por los cuales *Lactobacillus* mantiene estable la composición de la microbiota vaginal se encuentran la producción de compuestos antimicrobianos (peróxido de hidrógeno, ácido láctico y sustancias tipo bacteriocinas) y la competencia que establecen por los sitios de adhesión al epitelio vaginal⁷. Recientemente Parolin et al.⁴⁶ demostraron que diferentes especies de *Lactobacillus* aisladas de mujeres sin síntomas de CVV presentaban actividad fungicida y fungistática contra *C. albicans* y además tenían la capacidad de disminuir la adhesión del hongo a la línea celular HeLa. Por lo tanto, los cambios que comprometen el normal equilibrio de la microbiota local favorecen el establecimiento de la infección. Los episodios de CVV generalmente ocurren tras el uso de antibióticos de amplio espectro por el impacto de estos fármacos sobre la microbiota normal del tracto vaginal⁵⁷.

Además de la competencia biológica por la ocupación de este nicho mucoso, la disponibilidad de nutrientes constituye un factor relevante. En pacientes diabéticas, los altos contenidos en glucosa favorecen la colonización del tracto genital. Por otra parte, los altos niveles de hormonas reproductivas también constituyen una causa predisponente importante, ya que incrementan el contenido de glucógeno en las células epiteliales vaginales, lo que proporciona

una abundante fuente de carbono para *Candida*. También se ha demostrado que el estrógeno aumenta la adherencia del hongo a la superficie de las células que conforman este tracto mucoso. Es por ello que el uso de anticonceptivos orales con alto contenido de estrógenos y la condición de embarazo son factores que predisponen al sobrecrecimiento del patógeno^{17,57}. Otro hecho que muestra la importancia de las hormonas reproductivas en la presentación de la enfermedad es que la aparición de la CVV rara vez ocurre antes de la menarquia o posteriormente a la menopausia¹.

Los factores que determinan qué mujer sufrirá la transición de CVV esporádica a CVVR no son aún del todo conocidos. En la mayoría de los casos las mujeres no presentan ninguno de los factores de riesgo descritos, lo que indica una posible predisposición genética⁹. En los últimos años han sido numerosas las investigaciones que han intentado asociar la CVVR con mutaciones o defectos en el sistema inmune de estas pacientes; las evidencias señalan un predominio en los receptores de la inmunidad innata y en sus vías de señalización. Las mutaciones puntuales en el receptor tipo Toll 2 (TLR2) y los polimorfismos en el gen del inflammasoma NLRP3 parecen estar involucrados en la predisposición a la CVVR^{36,53}. Estos conceptos serán profundizados más adelante.

Candida albicans: un patógeno particular

Una de las características distintivas de *C. albicans* la constituye su naturaleza saprofita y su habilidad de sobrevivir en el hospedero. Es un comensal habitual de las superficies mucosas y, debido a ello, la transición entre su estado comensal a patogénico ocurre en la interfaz entre el hongo y las células epiteliales del tejido mucoso²⁹. En los últimos años el avance del conocimiento sobre las características de este patógeno, sus factores de virulencia y la respuesta protectora han dado lugar a un cambio significativo en la comprensión de la interacción patógeno-hospedero en esta micosis^{12,44,45}. En el caso de este patógeno, que posee la capacidad de colonizar diferentes tejidos, cobran importancia las características del sitio infectado y los mecanismos de respuesta locales. Durante los procesos de invasión e infección ocurren numerosos eventos transcripcionales relacionados con la morfogénesis, la expresión de moléculas y la manifestación de factores de virulencia. La evidencia experimental también indica que *C. albicans* posee la capacidad de regular diferencialmente sus genes en un proceso de adaptación al nicho biológico que coloniza^{34,60} y de exhibir un perfil particular de factores de virulencia según la infección tenga lugar en la mucosa oral, la gástrica o la vaginal.

La transición de la faz levaduriforme a la faz hifal ha sido considerada el mayor factor de virulencia de *C. albicans*³⁵. Este cambio morfológico se encuentra regulado por una compleja red de elementos sensores que detectan cambios en el microambiente y que regulan factores de transcripción que codifican para la formación de la hifa, producción de adhesinas, generación de enzimas hidrolíticas y factores asociados a la formación de biopelícula⁶⁵. El mayor conocimiento deriva de experiencias realizadas con cepas que presentan mutaciones por delección o reinsertión. Estos estudios demostraron que las adhesinas, en particular la Als3 (*agglutinin-like sequence*) desempeña un rol importante en la patogenia de la CVV al facilitar la adherencia del hongo al epitelio vaginal³⁵.

Durante la infección vaginal en modelos *in vivo* y *ex vivo* es frecuente observar pseudohifas e hifas del hongo fuertemente adheridas a las capas superficiales del epitelio vaginal e incluso que infiltran el estrato subepitelial^{16,35,54}. En un trabajo con modelos animales y con cepas de *C. albicans* con delecciones en reguladores transcripcionales que participan en la transición de levadura a hifa (*bcr1Δ/Δ*, *efg1Δ/Δ*, *cph1Δ/Δ* y *efg1Δ/Δ cph1Δ/Δ*), Peters et al.⁴⁷ determinaron el rol crucial de Efg1 durante la morfogénesis y una menor participación de la vía de Bcr1 en este fenómeno. La

sobreexpresión de factores de transcripción responsables del mantenimiento de los distintos morfotipos como NRG1 (levadura) y UME6 (hifa) corroboraron la importancia de los cambios morfológicos en la activación de los mecanismos inmunes que participan en la patogénesis de la infección y pusieron en evidencia la relevancia de la transición de levadura a hifa como un importante factor de virulencia en la CVV.

La formación de biopelícula confiere a *Candida* diferentes características que aumentan su patogenicidad: a) el crecimiento del hongo incrustado en una matriz rica en exopolisacáridos dificulta la penetración de los fármacos antifúngicos, lo que le proporciona resistencia; b) modifica la interacción entre el hongo y la célula epitelial, hecho que impide el adecuado reconocimiento y activación de los mecanismos innatos y la respuesta inflamatoria del hospedero, y c) torna ineficientes los mecanismos inmunes de defensa y evade así la respuesta del hospedero. La formación de biopelícula sobre la mucosa vaginal ha sido observada en modelos *in vivo* de CVV, en modelos *ex vivo* de tejido vaginal reconstituido y en cultivos *in vitro* de líneas de células epiteliales y del hongo^{14,30}. En nuestro laboratorio observamos que aislamientos clínicos de pacientes con CVVR son capaces de formar una biopelícula *in vitro*, si bien su actividad fue significativamente menor cuando fue comparada con aislamientos de *Candida* procedentes de hemocultivo. Actualmente, y a diferencia de lo que ocurre con *Gardnerella vaginalis*, no existen estudios concluyentes realizados en biopsias de tejidos de pacientes con CVV y CVVR que evidencien la formación *in vivo* de biopelícula por parte de *Candida*^{41,56}. A pesar del avance de los conocimientos en esta cuestión, el papel de las biopelículas en la patogenia de la CVVR constituye aún una desafiante área de trabajo.

Dentro de los factores de virulencia de este hongo, la producción de enzimas hidrolíticas, su regulación y los mecanismos por los cuales ejercen su función han sido objeto de estudio desde hace mucho tiempo. La evidencia clínica y experimental demuestra que las *secretory aspartyl proteinases* (Sap) desempeñan múltiples roles en la vaginitis por *Candida*¹⁴. Al menos son diez los genes que codifican para esta familia de exoenzimas (*Sap1-Sap10*), y su expresión puede ser diferencialmente regulada por cambios en el microambiente como el pH, la presencia de un determinado morfotipo y la etapa del proceso infeccioso⁵⁵. Se ha observado que el fluido vaginal de mujeres con CVV y CVVR presenta mayor concentración de una o varias Sap⁶. En ensayos *in vitro*, los aislamientos clínicos de estas pacientes también produjeron mayor cantidad de estas enzimas en comparación con los aislamientos provenientes de pacientes asintomáticas. Respecto a los mecanismos por los cuales las Sap participan en la patogenia de la CVV y la CVVR, el consenso indica que dos mecanismos no necesariamente excluyentes pueden estar actuando: uno está relacionado directamente con la actividad enzimática de las Sap y su capacidad de degradar tanto elementos importantes en la estabilidad de las células epiteliales del tracto mucoso como diferentes mediadores inmunes solubles; el otro mecanismo recientemente descrito es la activación en el hospedero del inflammasoma NLRP3, estructura multimérica fundamental en la producción de IL-1 β , una citocina clave en la patogenia de la vaginitis por *Candida*^{48,61}. Gabrielli et al.²⁵ reportaron que las enzimas Sap2 y Sap6 de *C. albicans* participan en la activación del inflammasoma NLRP3. Ambos mecanismos convergen en la inducción y producción de mediadores inmunes como alarminas, péptidos antimicrobianos y reclutamiento de poblaciones celulares, actores esenciales en el proceso que conlleva la inflamación local. Diferentes estudios que han propuesto el uso de anticuerpos específicos para la neutralización de Sap2 en modelos animales de CVV han descrito la actividad protectora de dichos anticuerpos, mientras que el uso de fragmentos de la proteína Sap2 recombinante incorporados a diferentes formulaciones se encuentra en etapas avanzadas de estudio y aplicación como vacuna^{8,10}.

Respuesta inmune a *C. albicans* en el tracto genital femenino

El papel de la inmunidad mediada por células en la protección frente a infecciones por *Candida* en la mucosa oral, gastrointestinal y en la candidiasis mucocutánea crónica (CMC)²² motivó la presunción de que este tipo de respuesta era también crucial en la protección durante la infección vaginal. Sin embargo, la evidencia clínica demostró que mujeres con CVVR no presentaban defectos en esta rama de la respuesta inmune^{21,47} y numerosos estudios en la actualidad avalan la relevante contribución de las células y los mediadores inmunes innatos en la respuesta local durante la vaginitis por *Candida*.

Varios mecanismos responsables de la inmunidad innata poseen localizaciones claves en el tracto genital femenino y son importantes en el mantenimiento de la vigilancia inmunológica frente a los microorganismos, en los acuerdos básicos del comensalismo y en la protección durante la invasión. Diferentes poblaciones celulares como los polimorfonucleares neutrófilos (PMN), macrófagos, células dendríticas, células NK, linfocitos T $\gamma\delta$ y las recientemente clasificadas como linfocitos innatos, contribuyen activamente en la respuesta antifúngica local (fig. 1). Algunos de estos tipos celulares poseen carácter de residentes, mientras otros son reclutados en respuesta a los estímulos locales; el mecanismo de acción incluye un efecto directo sobre el hongo que provoca su muerte, o de manera indirecta, a través de la producción de mediadores inmunes²⁹.

De todas las superficies mucosas del organismo, el tracto reproductor femenino tiene requerimientos especiales para su inmunorregulación, donde los elevados niveles de la citocina antiinflamatoria *transforming growth factor β* (TGF β) desempeña un papel fundamental⁶⁶. Las células epiteliales (CE) conforman una barrera ininterrumpida en la mucosa vaginal que protege el tracto reproductor femenino de la infección por microorganismos patógenos y oportunistas. Por lo tanto, no es sorprendente el hecho de que estas células expresen receptores de la inmunidad innata o *pattern recognition receptors* (PRR), capaces de detectar la presencia de microorganismos y enviar señales de activación para la secreción de mediadores inmunes³². Las CE producen un amplio espectro de péptidos antimicrobianos que están presentes en forma constitutiva en las superficies mucosas, y responden rápidamente a la exposición de estímulos inflamatorios o patogénicos aumentando su concentración y variedad. La secreción de mediadores solubles como alarminas, péptidos antimicrobianos, quimiocinas y citocinas como la IL-1 β , IL-6, IL-8, y el *tumor necrosis factor α* (TNF α) están involucrados activamente en la fase inicial de la respuesta y contribuyen al reclutamiento de otras poblaciones celulares. Las CE poseen además la capacidad de discriminar entre la forma saprofítica de *C. albicans* y su transición a la fase hifal; de esta manera, el morfotipo levaduriforme es tolerado y la emisión de la pseudohifa es considerada una señal de peligro ante la cual la CE inicia la respuesta inflamatoria local. La liberación de alarminas e IL-8 favorecen el infiltrado de PMN y contribuyen a la aparición de síntomas en la CVV. De esta manera la colonización asintomática vaginal ocurre en ausencia de respuesta inflamatoria, mientras que la forma sintomática está acompañada de un abundante infiltrado de PMN (fig. 1). La evidencia acumulada hasta el presente señala que la susceptibilidad a la infección está asociada a una respuesta inflamatoria agresiva, mientras que la resistencia lo está a la activación de un perfil antiinflamatorio^{47,51,57}. En estudios efectuados en pacientes con CVV en los que se estableció un *score* de inflamación, se observó una correlación positiva entre la presencia de PMN y la carga fúngica vaginal⁴⁷. En este escenario, la contribución del PMN está relacionada con la respuesta inflamatoria local más que con su rol de célula efectora fungicida. Experiencias *in vitro* demostraron que los lavados vaginales en pacientes sintomáticas poseen una elevada actividad quimiotáctica sobre PMN; recientemente, las alarminas S100A8 y S100A9 liberadas por las CE han sido involucradas en este

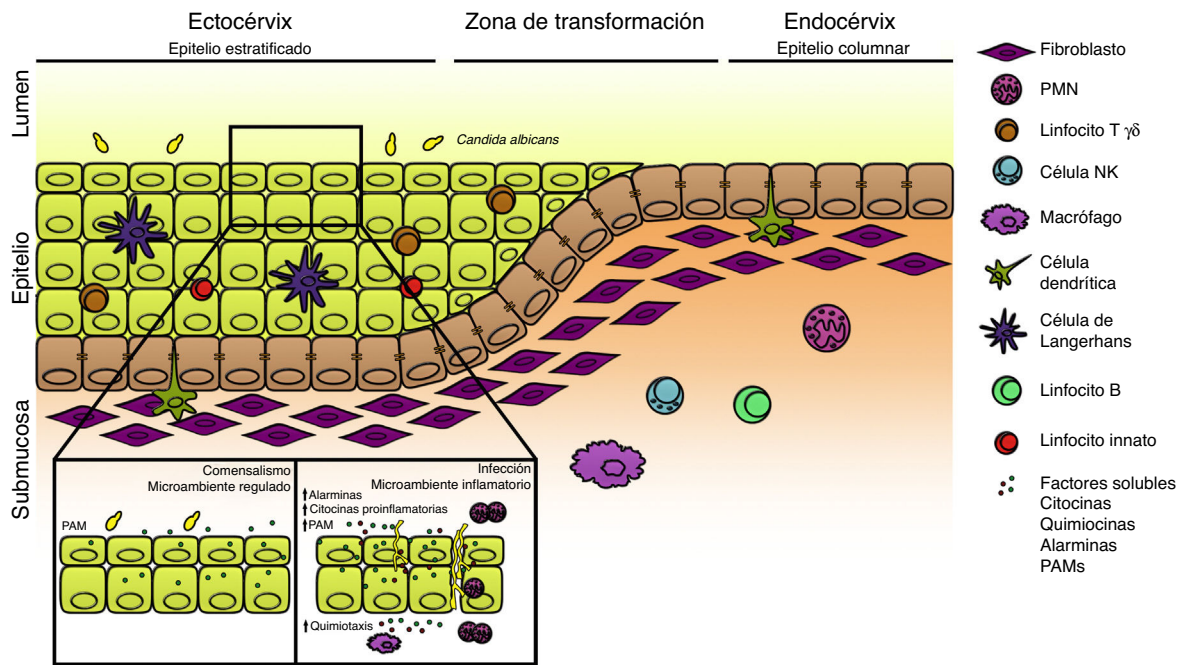


Figura 1. Respuesta inmune innata local en el tracto genital femenino. Esquema del tracto genital femenino que ilustra la ubicación de las diferentes poblaciones celulares. En condiciones de homeostasis el microambiente local se encuentra finamente regulado con concentraciones aumentadas de citocinas antiinflamatorias y péptidos antimicrobianos (PAM) de expresión constitutiva; *Candida albicans* se encuentra en su estado comensal. La ruptura de este estado de equilibrio debido a la presencia de factores predisponentes o defectos genéticos favorece la morfogénesis fúngica, la expresión de factores de virulencia y el establecimiento de la infección. La liberación de alarminas, PAM, sustancias quimiotácticas y citocinas generan un microambiente inflamatorio con infiltrado celular que, en su conjunto, determinan la aparición de los síntomas de la enfermedad.

proceso⁶⁷. La ausencia de estas moléculas y la depleción de PMN en modelos murinos no provoca un aumento de la carga fúngica intravaginal, sin embargo, disminuye la evidencia histológica de inflamación vaginal. En la generación de este proceso, la transición de levadura a hifa y la producción de factores de virulencia causan la disrupción epitelial, lo que provoca como respuesta el reclutamiento de PMN, que contribuyen a la exacerbación del fenómeno²³.

Tres son las familias de PRR involucradas en el reconocimiento de los *pathogen associated molecular patterns* (PAMP) de *Candida*. Es importante destacar que los PRR no actúan solos, y es frecuente encontrar asociaciones, acoplamientos y redundancia en las vías de activación. Dentro de la familia de los receptores de lectina tipo C, el receptor más estudiado es el llamado dectina-1, que posee como ligando los β -glucanos de la pared del hongo. Los demás miembros de la familia, como el receptor de manosa, dectina-2, DC-SIGN, mincle, entre otros, reconocen otras estructuras glucídicas como la manosa y la fucosa presentes en la pared de *Candida*.

El reconocimiento fúngico por los receptores *toll-like receptor* (TLR) ha sido ampliamente estudiado. Esta familia está compuesta por diez miembros que reconocen diversos ligandos. Los TLR pueden estar ubicados en la superficie celular o en la membrana de endosomas en el citosol. Cuando contactan con sus ligandos promueven la fagocitosis y la producción de citocinas proinflamatorias^{5,18}. Diferentes PAMP de *Candida* spp. son reconocidos por estos PRR: TLR2 reconoce fosfolipomananos, TLR4 estructuras ricas en O-manósidos, TLR7 reconoce el ARN del hongo y TLR9 el ADN de *Candida*.

Los receptores tipo NOD (NLR) se encuentran en el citosol celular. El receptor más estudiado de esta familia es el NLRP3, que forma parte del inflammasoma, un complejo multiproteico citoplásmico con actividad enzimática. La inducción de la actividad de caspasa-1, una enzima proteolítica activada por el inflammasoma, es la responsable de activar la pro-IL-1 β para dar origen a la molécula activa de IL-1 β . La transcripción de la pro-IL-1 β está asociada a señales generadas a partir de TLR2/TLR4 y dectina-1, y la liberación de la IL-1 β a la

actividad de los inflammasomas^{42,62}. NLRP3 se encuentra expresado en macrófagos, monocitos, células dendríticas y CE. Debido a su rol en la producción de IL-1 β , estos receptores cobran relevancia en la respuesta inmune antifúngica⁶¹.

Dentro de los linfocitos T CD4⁺ se encuentran las células Th17, que se diferencian en presencia de citocinas como IL-1 β , IL-6 y TGF β ^{3,68}. La IL-23 es necesaria para la expansión, el mantenimiento y la función efectora de esta población celular. Las células Th17 se caracterizan por producir IL-17A, IL-17F, IL-22 e IL-26^{3,11}. Las citocinas del perfil Th17 son importantes para las defensas del individuo, puesto que promueven el reclutamiento y la función de los PMN y tienen efecto sobre otras poblaciones celulares al inducir la liberación de alarminas, IL-37 y β -defensinas, entre otros^{11,64}. Además de estas células que forman parte de la inmunidad adaptativa, algunos linfocitos innatos como las células NKT, linfocitos T $\gamma\delta$ y las ILC3 producen abundantes cantidades de IL-17 y cumplen importantes roles en la defensa de la mucosa^{18,27}.

El descubrimiento de mutaciones genéticas en individuos que poseen una mayor susceptibilidad a las infecciones por *Candida* aportan una nueva evidencia sobre los receptores, las citocinas, las vías de señalización y los mecanismos efectores que participan en el control de la candidiasis en el ser humano (tabla 1). Errores genéticos que afectan a los receptores de la inmunidad innata, como la molécula dectina-1, y en su proteína adaptadora, CARD9, fueron detectados en pacientes con CMC y CVVR^{20,28}. Las mutaciones aisladas en TLR2 están involucradas en la susceptibilidad a la CVVR⁵³. Lev-Sagie et al.³⁶ describieron una asociación entre polimorfismos en el gen de NLRP3 y la presentación de CVVR, y recientemente Jaeger et al.³¹ profundizaron en este hallazgo al describir que el genotipo 12/9 del gen se encontraba presente de manera diferencial en pacientes con CVVR en comparación con controles; además, la concentración de IL-1 β en el lavado vaginal de las pacientes con este genotipo se encontraba aumentada de manera significativa.

En relación con los mecanismos adaptativos se describió la asociación entre CMC y ciertas inmunodeficiencias como el síndrome

Tabla 1
Mutaciones genéticas asociadas a la susceptibilidad de infecciones mucosas por *C. albicans*

Gen	Mutación	Enfermedad	Referencia bibliográfica
IL4	C589T	CVVR	Babula 2005
CARD9	Q295X	CMC, CVVR	Gloker 2009
NLRP3	Polimorfismos de longitud (alelo 7)	CVVR	Lev-Sagie 2009 Jaeger 2016
Dectin1	Y238X	CMC, CVVR	Ferwerda 2009
TLR2	P631H	CVVR	Rosentul 2014
IL17F	S65L	CMC	Puel 2011
IL17RA	Q284X	Dermatitis por <i>C. albicans</i> , CMC	Puel 2011

poliendocrino autoinmune de tipo-I (APS-1), el síndrome de hiper-IgE, mutaciones en el gen STAT-1, defectos en el receptor de la IL-17 y deficiencia en la IL-17F^{33,37,40,49}. Estos defectos convergen en una respuesta defectuosa de los linfocitos productores de IL-17, hecho que evidencia su importancia en la respuesta inmune de la mucosa frente a *C. albicans*. También se reportó que la sustitución de un nucleótido en el gen que codifica para IL-4 provoca en las pacientes que la presentan niveles aumentados de esta citocina, lo que conlleva una disminución en la producción de óxido nítrico por parte de los macrófagos. Esta polarización de los macrófagos al perfil M2 podría ser la responsable de la mayor susceptibilidad a la CVVR observada en estos individuos⁴.

Del tratamiento convencional a las nuevas estrategias

La terapia recomendada para la CVVR, basada en un estudio aleatorizado controlado, es el fluconazol. Se inicia con la administración por vía oral de 150 mg de fluconazol cada 72 h (tres dosis), para continuar después con 150 mg por la misma vía una vez a la semana durante seis meses⁵⁸.

Las guías clínicas de Alemania del año 2015 recomiendan el uso local de clotrimazol (500 mg) o ketoconazol (100 mg), o fluconazol oral (150 mg)³⁹. Sin embargo, también se recalca que la mitad de las mujeres tendrán una recurrencia al terminar la terapia. Se prefiere el uso del fluconazol sobre el ketoconazol debido a su mejor tolerancia y menores interacciones medicamentosas. Para el tratamiento oral con fluconazol la guía clínica recomienda el protocolo de Donders que está planteado en cuatro etapas o fases. En la fase inicial se toma el fluconazol (200 mg) por vía oral en los días 1, 3 y 5 durante la primera semana (fase de inducción de 600 mg). La segunda fase del tratamiento se inicia cuando la paciente no presenta síntomas de vaginitis y el cultivo micológico del exudado vaginal resulta negativo. Esta fase, llamada de consolidación,

comprende una duración de 2 a 8 semanas y consiste en la toma de 200 mg de fluconazol una vez a la semana. La tercera fase tiene lugar entre los meses 3 a 6 de la terapia, durante los cuales se indica la toma de 200 mg de fluconazol cada 2 semanas. La última fase del tratamiento corresponde al período entre los meses 7 a 12 del inicio del protocolo: la toma del antifúngico, a la misma concentración, se reduce a una vez al mes. Es necesario recalcar que el día de inicio del tratamiento mensual con fluconazol (fases 3 y 4) debe ser el primer día de la menstruación en mujeres regulares y el primer día del mes en aquellas pacientes con ciclos menstruales irregulares.

Las guías de la Sociedad Americana de Infectología 2016 recomiendan para la CVVR una terapia de inducción con un agente tópico o fluconazol por vía oral durante 14 días y mantenimiento durante 6 meses con 150 mg por vía oral de fluconazol en pauta semanal. Este tratamiento se encuentra fuertemente recomendado debido a las sólidas evidencias obtenidas⁴³.

En un estudio sistemático y metaanálisis de la pauta semanal en la toma del fluconazol durante 6 meses como terapia supresiva, se evaluaron 407 pacientes de entre 18 y 65 años de edad que presentaban 4 o más episodios probados por cultivos para *Candida* en un año. El metaanálisis evaluó dos estudios aleatorizados con placebo. La eficacia del uso del fluconazol semanal al finalizar la terapia fue del 87,9%, del 64,3% a los tres meses de terminar la terapia y del 61,3% a los 6 meses de terminado el tratamiento. Estos datos demuestran que este antifúngico administrado de forma semanal resulta ser muy efectivo, si bien su eficacia disminuye paulatinamente con el tiempo⁵². La tabla 2 resume los protocolos más utilizados.

En relación con la CVVR en pacientes embarazadas se recomienda no usar terapia oral para evitar la toxicidad al feto. Se prefiere la terapia azólica tópica en cada episodio mientras dure el embarazo. La duración del tratamiento es de 7 días por episodio².

Otro aspecto a tener en cuenta a la hora de definir el tratamiento está relacionado con el agente causante de la CVV. Si es otra especie diferente a *C. albicans* puede encontrarse resistencia a los antimicrobianos habituales como ocurre con *C. glabrata*, que presenta mayor resistencia al fluconazol. En estas circunstancias se recomienda realizar una prueba *in vitro* de la sensibilidad antifúngica del aislamiento para decidir la terapia más apropiada. Las posibilidades terapéuticas, en este caso, son el ácido bórico, la nistatina, el voriconazol, la flucitocina en crema vaginal, la anfotericina B en óvulos vaginales y el fluconazol en dosis alta^{13,63}. La nistatina (óvulos vaginales) se prescribe durante 14 días de cada mes, con un tratamiento total de 6 meses. Se administra una dosis inicial de 20 MU/día; se continúa cada mes con la misma dosis diaria los 7 días previos a la menstruación y los 7 siguientes a ella¹⁹.

Tabla 2
Tratamiento de candidiasis vulvovaginal recurrente

Estudio	Tipo de estudio	Fármaco	Eficacia	Dosis	Comentario
Roth 1990	Estudio aleatorizado controlado	Clotrimazol	70% a 6 meses 30% a 12 meses	500 mg tabletas vaginales posmenstruación, 6 meses	Alta recurrencia al interrumpir medicación a los 6 meses
Sobel 2004	Estudio aleatorizado controlado	Fluconazol	91% a 6 meses 43% a 12 meses	-150 mg oral cada 72 h, 3 dosis -150 mg cada semana, 6 meses	Recaída una vez interrumpida la terapia
Donders 2008	Cohorte prospectivo	Fluconazol	90% a 6 meses 77% a 12 meses	-200 mg, 3 dosis 1.ª semana -200 mg por semana, 8 semanas -200 mg cada 2 semanas, 4 meses -200 mg por mes, 6 meses	Estudio no aleatorizado controlado Necesidad de cultivo mensual para iniciar cada fase de terapia
Witt 2009	Prospectivo aleatorizado	Itraconazol	67% a 6 meses 78% a 12 meses	-200 mg oral cada 12 h, un día -200 mg cada 12 h, 2 veces por semana, 4 semanas -200 mg cada 12 h una vez al mes, 6 meses	Comparado con <i>Lactobacillus</i> y homeopatía

Para algunos expertos existe una forma crónica de la CVV. Se trata de una vulvovaginitis no erosiva que se define por criterios diagnósticos específicos. La terapia recomendada es de pauta diaria supresiva con fluconazol o itraconazol según la opinión de los expertos, pero sin estudios clínicos realizados⁵⁰.

La búsqueda de nuevas estrategias terapéuticas es un área de investigación en permanente expansión. El uso de modelos animales y los estudios *in vitro* aportan evidencias sobre los mecanismos de acción, actividad biológica, toxicidad y formulación. Varios agentes antifúngicos se encuentran en fase preclínica. Un nuevo compuesto, el VT-1161, que inhibe la CYP51 fúngica, ha demostrado recientemente su eficacia en el modelo murino de CVV²⁶. En este escenario los productos naturales también ofrecen una interesante alternativa. Nuestro grupo ha evaluado la actividad antifúngica de extractos naturales de dos plantas originarias de América del Sur, *Syngonanthus nitens* y *Leiothrix spiralis*. Los extractos revelaron una potente actividad antifúngica sobre diferentes cepas de colección de *Candida* y sobre aislamientos clínicos de *C. albicans* provenientes de pacientes con CVV^{15,16}. Solo los extractos de *S. nitens* no exhibieron citotoxicidad sobre las CE del tracto genital femenino. La crema que contenía el extracto de *S. nitens* presentó una actividad antifúngica similar a la del miconazol en un modelo *in vivo* de CVV¹⁶.

El uso de probióticos ha tenido interés para tratar o prevenir infecciones fúngicas mucosas e invasivas. El probiótico más estudiado en infecciones fúngicas es *Lactobacillus*, capaz de inhibir el crecimiento de *C. albicans* en estudios *in vitro*⁵⁹. A pesar de estas evidencias experimentales no se encuentran estudios clínicos que demuestren de forma categórica la utilidad de estos compuestos. Para una revisión en profundidad de este tema se propone la lectura del estudio de Matsubara et al.³⁸.

Vacunas para la candidiasis vulvovaginal recurrente

Una vacuna efectiva en la CVVR es una opción posible para resolver un problema crónico. Una vacuna ideal debería ser capaz de inducir una respuesta inmune eficiente que promueva la eliminación del hongo y la neutralización de los factores de virulencia sin provocar cambios perjudiciales en el microambiente vaginal. Dos vacunas recombinantes basadas en moléculas fúngicas relevantes en la patogenia de la infección han pasado satisfactoriamente a la fase 1 de los ensayos clínicos: son la adhesina Als3, incorporada a alúmina como adyuvante, y la enzima Sap2, con múltiples roles durante la vaginitis, que se presenta en formulación virosomal¹⁰. En la actualidad solo la vacuna anti-Als3 se encuentra en fase clínica 2. En un futuro próximo se esperan importantes avances en esta área de estudio, pero todavía ninguna vacuna está aprobada para el uso en el ser humano⁹.

Conclusiones finales

Durante los últimos años diferentes líneas de investigación han permitido importantes avances en el conocimiento de la biología de los hongos y en los mecanismos que rigen la respuesta inmune a *Candida* en el tracto vaginal. El papel clave de los cambios morfológicos experimentados por el hongo y la producción de Sap como factor de virulencia que activa la respuesta inflamatoria local, asociados al descubrimiento de mutaciones y polimorfismos genéticos en los PRR o en sus vías de activación, han rediseñado el escenario de la patogénesis de la CVV. El nuevo enfoque en el abordaje de esta dolencia plantea no solo controlar la carga fúngica sino también desarrollar estrategias orientadas a la modulación de la respuesta inmunopatogénica local. La resolución de estos nuevos desafíos permitirá importantes avances en la comprensión y manejo terapéutico de esta micosis.

Agradecimientos

Los autores agradecen a la Agencia Nacional de Promoción Científica y Tecnológica (FONCYT PICT-2012- 2949), al CONICET-PIP (2012-2014, 112 200801 02778), a la Secretaría de Ciencia y Tecnología de la Universidad Nacional de Córdoba (SECyT-UNC 162/14), y al Ministerio de Ciencia y Técnica de la provincia de Córdoba (MinCyT 2011-2014) la financiación recibida en nuestras líneas de investigación.

Bibliografía

- Achkar JM, Fries BC. *Candida* infections of the genitourinary tract. Clin Microbiol Rev. 2010;23:253–73.
- Aguin TJ, Sobel JD. Vulvovaginal candidiasis in pregnancy. Curr Infect Dis Rep. 2015;17:1–6.
- Annunziato F, Romagnani S. Do studies in humans better depict Th17 cells? Blood. 2009;114:2213–9.
- Babula O, Lazdane G, Kroica J, Linhares IM, Ledger WJ, Witkin SS. Frequency of interleukin-4 (IL-4)-589 gene polymorphism and vaginal concentrations of IL-4, nitric oxide, and mannose-binding lectin in women with recurrent vulvovaginal candidiasis. Clin Infect Dis. 2005;40:1258–62.
- Becker KL, Ifrim DC, Quintin J, Netea MG, van de Veerdonk FL. Antifungal innate immunity: Recognition and inflammatory networks. Semin Immunopathol. 2015;37:107–16.
- Bernardis FD, Agatensi L, Ross IK, Emerson GW, Lorenzini R, Sullivan PA, et al. Evidence for a role for secreted aspartate proteinase of *Candida albicans* in vulvovaginal candidiasis. J Infect Dis. 1990;161:1276–83.
- Borges S, Silva J, Teixeira P. The role of lactobacilli and probiotics in maintaining vaginal health. Arch Gynecol Obstet. 2014;289:479–89.
- Cassone A. Fungal vaccines: Real progress from real challenges. Lancet Infect Dis. 2008;8:114–24.
- Cassone A. Vulvovaginal *Candida albicans* infections: Pathogenesis, immunity and vaccine prospects. BJOG. 2014;122:785–94.
- Cassone A, Sobel JD. Experimental models of vaginal candidiasis and their relevance to human candidiasis. Infect Immun. 2016;84:1455–61.
- Conti HR, Shen F, Nayyar N, Stocum E, Sun JN, Lindemann NJ, et al. Th17 cells and IL-17 receptor signaling are essential for mucosal host defense against oral candidiasis. J Exp Med. 2009;206:299–311.
- Cheng S-C, Joosten LAB, Kullberg B-J, Netea MG. Interplay between *Candida albicans* and the mammalian innate host defense. Infect Immun. 2012;80:1304–13.
- Davies S, Johnson E, White D. How to treat persistent vaginal yeast infection due to species other than *Candida albicans*. Sex Transm Infect. 2013;89:165–6.
- De Bernardis F, Sullivan PA, Cassone A. Aspartyl proteinases of *Candida albicans* and their role in pathogenicity. Med Mycol. 2001;39:303–13.
- De Freitas Araújo MG, Hilário F, Vilegas W, dos Santos LC, Brunetti IL, Sotomayor CE, et al. Correlation among antioxidant, antimicrobial, hemolytic, and antiproliferative properties of *Leiothrix spiralis* leaves extract. Int J Mol Sci. 2012;13:9260–77.
- De Freitas Araújo MG, Pacífico M, Vilegas W, Campaner dos Santos L, Icelly PA, Miró MS, Costa Scarpa MV, et al. Evaluation of *Syngonanthus nitens* (Bong.) Ruhl. extract as antifungal and in treatment of vulvovaginal candidiasis. Med Mycol. 2013;51:673–82.
- Dennerstein GJ, Ellis DH. Oestrogen, glycogen and vaginal candidiasis. Aust N Z J Obstet Gynaecol. 2001;41:326–8.
- Drummond RA, Gaffen SL, Hise AG, Brown GD. Innate defense against fungal pathogens. Cold Spring Harb Perspect Med. 2014;5:a019620.
- Fan S, Liu X, Wu C, Xu L, Li J. Vaginal nystatin versus oral fluconazole for the treatment for recurrent vulvovaginal candidiasis. Mycopathologia. 2015;179:95–101.
- Ferwerda B, Ferwerda G, Plantinga TS, Willment JA, van Spruiel AB, Venselaar H, et al. Human dectin-1 deficiency and mucocutaneous fungal infections. N Engl J Med. 2009;361:1760–7.
- Fidel PL. History and update on host defense against vaginal candidiasis. Am J Reprod Immunol. 2007;57:2–12.
- Fidel PL, Sobel JD. The role of cell-mediated immunity in candidiasis. TIM. 1994;2:202–6.
- Filler SG. Insights from human studies into the host defense against candidiasis. Cytokine. 2012;58:129–32.
- Foxman B, Muraglia R, Dietz J-P, Sobel JD, Wagner J. Prevalence of recurrent vulvovaginal candidiasis in 5 European countries and the United States: Results from an internet panel survey. J Low Genit Tract Dis. 2013;17:340–5.
- Gabrielli E, Pericolini E, Luciano E, Sabbatini S, Roselletti E, Perito S, et al. Induction of caspase-11 by aspartyl proteinases of *Candida albicans* and implication in promoting inflammatory response. Infect Immun. 2015;83:1940–8.
- Garvey EP, Hoekstra WJ, Schotzinger RJ, Sobel JD, Lilly EA, Fidel PL. Efficacy of the clinical agent VT-1161 against fluconazole-sensitive and -resistant *Candida albicans* in a murine model of vaginal candidiasis. Antimicrob Agents Chemother. 2015;59:5567–73.
- Gladiator A, Wangler N, Trautwein-Weidner K, LeibundGut-Landmann S. Cutting edge IL-17-secreting innate lymphoid cells are essential for host defense against fungal infection. J Immunol. 2013;190:521–5.

28. Glocker E-O, Hennigs A, Nabavi M, Schäffer AA, Woellner C, Salzer U, et al. A homozygous CARD9 mutation in a family with susceptibility to fungal infections. *N Engl J Med*. 2009;361:1727–35.
29. Gutiérrez-Rojas I, Moreno-Sarmiento N, Montoya D. Mecanismos y regulación de la hidrólisis enzimática de celulosa en hongos filamentosos: casos clásicos y nuevos modelos. *Rev Iberoam Micol*. 2015;32:1–12.
30. Harriott MM, Lilly EA, Rodriguez TE, Fidel PL, Noverr MC. *Candida albicans* forms biofilms on the vaginal mucosa. *Microbiol*. 2010;156:3635–44.
31. Jaeger M, Carvalho A, Cunha C, Plantinga TS, van de Veerdonk F, Puccetti M, et al. Association of a variable number tandem repeat in the NLRP3 gene in women with susceptibility to RVVC. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2016;35:797–801.
32. Jaeger M, Plantinga TS, Joosten LA, Kullberg B-J, Netea MG. Genetic basis for recurrent vulvo-vaginal candidiasis. *Curr Infect Dis Rep*. 2013;15:136–42.
33. Kisand K, Bøe Wolff AS, Podkrajšek KT, Tserel L, Link M, Kisand KV, et al. Chronic mucocutaneous candidiasis in APECED or thymoma patients correlates with autoimmunity to Th17-associated cytokines. *J Exp Med*. 2010;207:299–308.
34. Kumamoto CA. Niche-specific gene expression during *C. albicans* infection. *Curr Opin Microbiol*. 2008;11:325–30.
35. Kumamoto CA, Vines MD. Contributions of hyphae and hypha-co-regulated genes to *Candida albicans* virulence. *Cell Microbiol*. 2005;7:1546–54.
36. Lev-Sagie A, Prus D, Linhares IM, Lavy Y, Ledger WJ, Witkin SS. Polymorphism in a gene coding for the inflammasome component NALP3 and recurrent vulvovaginal candidiasis in women with vulvar vestibulitis syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 2009;201:e1–5.
37. Liu L, Okada S, Kong X-F, Kreins AY, Cypowij S, Abhyankar A, et al. Gain-of-function human STAT1 mutations impair IL-17 immunity and underlie chronic mucocutaneous candidiasis. *J Exp Med*. 2011;208:1635–48.
38. Matsubara VH, Bandara HM, Mayer MP, Samaranyake LP. Probiotics as antifungals in mucosal candidiasis. *Clin Infect Dis*. 2016;62:1143–53.
39. Mendling W. Guideline: Vulvovaginal candidosis (AWMF 015/072), S2k (excluding chronic mucocutaneous candidosis). *Mycoses*. 2015;58:1–15.
40. Milner JD, Brenchley JM, Laurence A, Freeman AF, Hill BJ, Elias KM, et al. Impaired T(H)17 cell differentiation in subjects with autosomal dominant hyper-IgE syndrome. *Nature*. 2008;452:773–6.
41. Muzny CA, Schwabke JR. Biofilms an underappreciated mechanism of treatment failure and recurrence in vaginal infections. *Clin Infect Dis*. 2015;61:601–6.
42. Netea MG, Gow NA, Munro CA, Bates S, Collins C, Ferwerda G, et al. Immune sensing of *Candida albicans* requires cooperative recognition of mannans and glucans by lectin and Toll-like receptors. *J Clin Invest*. 2006;116:1642–50.
43. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, et al. Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2016;62:e1–50.
44. Paraje MG, Correa SG, Albasa I, Sotomayor CE. Lipase of *Candida albicans* induces activation of NADPH oxidase and L-arginine pathways on resting and activated macrophages. *Biochem Biophys Res Commun*. 2009;390:263–8.
45. Paraje MG, Correa SG, Renna MS, Theumer M, Sotomayor CE. *Candida albicans*-secreted lipase induces injury and steatosis in immune and parenchymal cells. *Can J Microbiol*. 2008;54:647–59.
46. Parolin C, Marangoni A, Laghi L, Foschi C, Nahui P, Rogers A, et al. Isolation of vaginal lactobacilli and characterization of anti-*Candida* activity. *PLoS ONE*. 2015;10:e0131220.
47. Peters BM, Yano J, Noverr MC, Fidel PL. *Candida* vaginitis when opportunism knocks, the host responds. *PLoS Pathog*. 2014;10:e1003965.
48. Pietrella D, Pandey N, Gabrielli E, Pericolini E, Perito S, Kasper L, et al. Secreted aspartic proteases of *Candida albicans* activate the NLRP3 inflammasome. *Eur J Immunol*. 2013;43:679–92.
49. Puel A, Cypowij S, Bustamante J, Wright JF, Liu L, Lim HK, et al. Chronic mucocutaneous candidiasis in humans with inborn errors of interleukin-17 immunity. *Science*. 2011;332:65–8.
50. Reichman O, Moyal-Barracco M, Nyirjesy P. Comment on vulvovaginal candidiasis as a chronic disease: Diagnostic criteria and definition. *Low Genit Tract Dis*. 2015;19:e23–4.
51. Romani L. Immunity to fungal infections. *Nat Rev Immunol*. 2011;11:275–88.
52. Rosa MI, Silva BR, Pires PS, Silva FR, Silva NC, Souza SL, et al. Weekly fluconazole therapy for recurrent vulvovaginal candidiasis: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013;167:132–6.
53. Rosentul D, Delsing C, Jaeger M, Plantinga TS, Oosting M, Costantini I, et al. Gene polymorphisms in pattern recognition receptors and susceptibility to idiopathic recurrent vulvovaginal candidiasis. *Front Microbiol*. 2014;4:83:1–7.
54. Saville SP, Lazzell AL, Monteagudo C, Lopez-Ribot JL. Engineered control of cell morphology in vivo reveals distinct roles for yeast and filamentous forms of *Candida albicans* during infection. *Eukaryot Cell*. 2003;2:1053–60.
55. Schaller M, Krnjaic N, Niewerth M, Hamm G, Hube B, Korting HC. Effect of antimycotic agents on the activity of aspartyl proteinases secreted by *Candida albicans*. *J Med Microbiol*. 2003;52:247–9.
56. Sobel JD. Recurrent vulvovaginal candidiasis. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;214:15–21.
57. Sobel JD. Vulvovaginal candidosis. *Lancet*. 2007;369:1961–71.
58. Sobel JD, Wiesenfeld HC, Martens M, Danna P, Hooton TM, Rompalo A, et al. Maintenance fluconazole therapy for recurrent vulvovaginal candidiasis. *N Engl J Med*. 2004;351:876–83.
59. Strus M, Kucharska A, Kukla G, Brzywczy-Włoch M, Maresz K, Heczko PB. The in vitro activity of vaginal *Lactobacillus* with probiotic properties against *Candida*. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 2005;13:69–75.
60. Thewes S, Moran GP, Magee BB, Schaller M, Sullivan DJ, Hube B. Phenotypic screening, transcriptional profiling, and comparative genomic analysis of an invasive and non-invasive strain of *Candida albicans*. *BMC Microbiol*. 2008;8:187–187.
61. Van de Veerdonk FL, Joosten LA, Shaw PJ, Smeekens SP, Malireddi S, van der Meer JW, et al. The inflammasome drives protective Th1 and Th17 cellular responses in disseminated candidiasis. *Eur J Immunol*. 2011;41:2260–8.
62. Van de Veerdonk FL, Joosten LAB, Netea MG. The interplay between inflammasome activation and antifungal host defense. *Immunol Rev*. 2015;265:172–80.
63. Van Schalkwyk J, Yudin MH, Allen V, Bouchard C, Boucher M, Boucoiran I, et al. Vulvovaginitis screening for and management of trichomoniasis, vulvovaginal candidiasis, and bacterial vaginosis. *J Obstet Gynaecol Can*. 2015;37:266–74.
64. Verma A, Wüthrich M, Deepe G, Klein B. Adaptive immunity to fungi. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2015;5:a019612.
65. Whiteway M, Bachewich C. Morphogenesis in *Candida albicans*. *Annu Rev Microbiol*. 2007;61:529–53.
66. Wira CR, Fahey JV, Sentman CL, Pioli PA, Shen L. Innate and adaptive immunity in female genital tract: Cellular responses and interactions. *Immunol Rev*. 2005;206:306–35.
67. Yano J, Lilly E, Barousse M, Fidel PL. Epithelial cell-derived S100 calcium-binding proteins as key mediators in the hallmark acute neutrophil response during *Candida* vaginitis. *Infect Immun*. 2010;78:5126–37.
68. Yu JJ, Gaffen SL. Interleukin-17: A novel inflammatory cytokine that bridges innate and adaptive immunity. *Front Biosci*. 2008;13:170–7.