

Resistencia a fluconazol en especies de candida aisladas en secreción vaginal de mujeres embarazadas

Resistance to fluconazole in candida species isolated in vaginal discharge of pregnant women

Autores:

Carol Chillogallo Granda
Universidad Nacional de Loja

Carmen Ullauri González
Universidad Nacional de Loja
carmen80_2000@yahoo.es

RESUMEN

Las infecciones causadas por levaduras del género *Candida* han aumentado en forma dramática hasta en un 500% en las últimas décadas. A nivel mundial afecta entre el 70 y el 75% de las mujeres en edad fértil. Se estima que entre el 40 y el 50% experimenta recurrencia. Paralelamente a este aumento, se ha notado la aparición de resistencia a los antifúngicos así como la selección de especies diferentes a *Candida albicans*, lo cual ha hecho necesaria la estandarización de pruebas de susceptibilidad. Entre dichas pruebas se halla la de difusión en agar con discos impregnados de antifúngicos. En el presente estudio de tipo descriptivo se usaron técnicas directas y cultivo de hongos en agar Saboraud y cromogénico para determinar la frecuencia y especies de *Candida* y el protocolo M44-A CLSI para determinar la susceptibilidad a fluconazol. Los datos se distribuyeron según edad y recurrencia de candidiasis vulvovaginal (CVV). Participaron 67 mujeres embarazadas, en sus muestras se identificó 74.2% (n=23) de *Candida albicans* y 25.8% (n=8) de *Candida krusei*, el 30.4% (n=7) de *Candida albicans* y 100% (n=8) de *Candida krusei* fueron resistentes a fluconazol. El 58.1% (n=18) de las mujeres presentó candidiasis vulvovaginal recurrente. La presencia de vulvovaginitis candidiósica fue más frecuente en el grupo etario entre 21 y 44 años.

Palabras clave: *Candida albicans*, *Candida krusei*, fluconazol.

ABSTRACT

Infections caused by yeast of the genus *Candida* have increased dramatically in 500% about recent decades worldwide, affecting between 70 and 75% of women at a childbearing age, it is also estimated that 40 to 50% of them experience a recurrence. In parallel with this increase, we have noticed the emergence of resistance to antifungals, as well as the selection of species different to *Candida albicans*, all of which have contributed to the necessity of standardizing susceptibility testing, among which is agar diffusion with antifungal impregnated disks. In this descriptive study, laboratory culture in Saboraud and chromogenic agar and direct techniques were used to determine the frequency and species of *Candida* and M44A CLSI document for susceptibility to fluconazole; the data distribution according to age and recurrent vulvovaginal candidiasis (CVV). Sixty-seven pregnant women participated, within whose samples 74.2% (n = 23) of *Candida albicans* and 25.8% (n = 8) of *Candida krusei* were identified. Meanwhile the determination of resistance to fluconazole was 30.4% (n = 7) for *C. albicans* and 100% (n = 8) for *C. krusei*. The 58.1% (n = 18) had recurrent vulvovaginitis; and the most common ages for these occurrences were between 21 and 44 years old. (UNPA, 2012)

Keywords: *Candida albicans*, *Candida krusei*, fluconazol



La portación asintomática de *Candida* en vaginas en mujeres no gestantes oscila entre el 10 y el 17%, y aumenta hasta un 35% en el embarazo. (Quintero, 2010). (Heredia, y otros, 2006) La resistencia de *Candida* representa un reto terapéutico que deja un menor número de posibilidades para el tratamiento de estas infecciones, las cuales se caracterizan, a su vez, por una alta morbimortalidad. Para el tratamiento es de uso frecuente el antifúngico triazólico fluconazol, cuyo mecanismo de acción reduce la concentración de ergosterol, esencial para la integridad de la membrana citoplásmica fúngica. Su efecto es fungistático. La disponibilidad en el mercado facilitó su uso. Sin embargo, como consecuencia de ese uso tan generalizado se ha desarrollado en levaduras como *Candida* el riesgo potencial de resistencia. (Umme Hani & Atul, 2015). (Tapia, 2008)

En la actualidad, la resistencia informada al fluconazol en especies de *Candida albicans* es cercana al 3%, con variaciones regionales y locales muy notorias como el 9.8% reportado en especies aisladas en Medellín. (Quintero, 2010) (Zuluaga Alejandra, Hurtado Poma Hans, Angela, & Ángel, 2010)

El surgimiento de aislamientos resistentes a los antifúngicos en el género *Candida*, plantea la ne-

cesidad de identificar las levaduras y determinar la sensibilidad a drogas antifúngicas, especialmente en aquellos casos de fracasos terapéuticos (Duque, Uribe, Felipe, & Juan, 2009) (Estrella, y otros, 2006) El presente estudio se planteó como objetivo determinar la frecuencia de las especies de *Candida* y su resistencia a fluconazol, en muestras de secreción vaginal de mujeres embarazadas atendidas en el Centro de Salud N° 1 de la ciudad de Loja durante el periodo marzo-junio del 2015.

MÉTODOS

El estudio es descriptivo. Contó con una muestra de 67 mujeres embarazadas, con pedido médico de cultivo de secreción vaginal. Se realizó en el Centro de Salud N° 1, de la ciudad de Loja, durante el periodo marzo-junio del 2015. Para la identificación de la levadura se usaron técnicas de análisis directo con KOH al 10%; cultivo en agar Sabouraud para el aislamiento con incubación de 24 a 48 horas a 35°C e identificación de especies en Cromo agar. Para determinar la sensibilidad a fluconazol se usó la técnica de difusión en disco en agar Muller Hinton con 2% de glucosa, 0,5 µg/ml de azul de metileno y disco de fluconazol de 25 µg según el protocolo M 44 - A estandarizado por el CLSI. Las

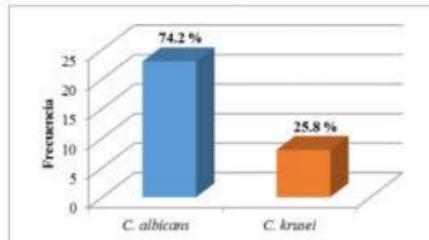
placas se incubaron 24 horas para *Candida albicans* y 48 horas para *Candida krusei*.

Se realizaron pruebas piloto y control del método con la cepa ATCC 90028 *Candida albicans*. La interpretación se realizó según los resultados de los protocolos mencionados. (Cantón, Martín, & Espinel, 2007) (Bedout, y otros, 2003) (Linares, José, & Solís, 2007)

RESULTADOS

De las 67 muestras de secreción vaginal cultivadas, en 31 (46.3%) se aisló levaduras del género *Candida*. La especie más frecuente que causó candidiasis vulvovaginal en las mujeres embarazadas participantes en el estudio fue *Candida albicans*, con una frecuencia de 23 casos. Estos corresponden al 74.2%, seguida de *Candida krusei* con 8 casos con el 25.81%.

Gráfico N° 1: Especies de *Candida* aisladas en muestras de secreción vaginal de mujeres embarazadas del Centro de Salud N°1. Marzo-junio de 2015

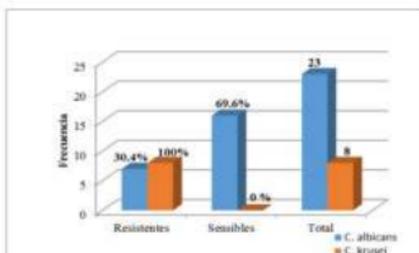


Fuente: Registro de resultados de investigación
Autoras: Carol Chilligallo - Carmen Ullauri

El 30.4% (n=7) de *Candida albicans* es resistente a fluconazol. Mientras, el 100% (n=8) de *Candida krusei* también lo es. De las 31 personas con candidiasis vulvovaginal, 18 reportaron recurrencia (3 episodios o más al año). Estas se corresponden con el 58.1%. De éstas cepas, el 38.9% fue resistente a fluconazol. La vulvovaginitis candidiósica fue más frecuente en el rango etario de 21 a 44 años de edad.

Los resultados de la frecuencia obtenidos de las especies de *Candida* en muestras de secreción vaginal de mujeres embarazadas, son corroborados por estudios realizados en varios países como Brasil.

Gráfico N° 2: Resistencia a fluconazol de especies de *Candida* aisladas en muestras de secreción vaginal de mujeres embarazadas que acudieron al Centro de Salud N°1. Marzo-junio de 2015



Fuente: Registro de resultados de investigación
Autoras: Carol Chilligallo - Carmen Ullauri

En ese país, se estudió a 300 mujeres embarazadas, en quienes se aisló levaduras en 90 casos (30%). Resultaron las especies más frecuentes *Candida albicans* (61.1%), *Candida krusei* (16.7%), *Candida tropicalis* (6.7%), *Candida glabrata* (4.4%). En los casos de candidiasis vulvovaginal recurrente, *Candida albicans* fue la especie más prevalente. *Candida krusei* apareció como la segunda especie más prevalente en todas las muestras. Además, hubo un predominio en los grupos de edad de 21 a 30 años y de 41 a 50 años. Los resultados son similares a los de la presente investigación, en la cual las muestras positivas con levaduras fue de un 46.3% (n=31) y la especie más prevalente fue *Candida albicans* con 74.2% seguida de *Candida krusei* con 25.8%. (Basso, Nelci, Karina, Adelina, & Alexandre, 2012)

Por su parte, en Argentina se realizó un estudio con el método de difusión en disco del CLSI con 46 muestras. Allí los porcentajes de identificación fueron: *Candida albicans* 70%, *Candida glabrata* 15%, *Candida guilliermondii* 11%, *Candida krusei* 4% y la resistencia a fluconazol fue de un 100% para *Candida krusei*, resultado similar en cuanto a la prevalencia de *C. albicans* y resistencia de *C. krusei*. (Ricardo, y otros, 2012)

En Caracas, de 63 gestantes 24 (38%) presentaron candidiasis vulvovaginal, *Candida albicans* fue la especie más frecuente (88%), seguida por *Candida glabrata* (8%) y *Candida krusei* (4%). El grupo etario de 15 a 20 años fue el más afectado con 12



casos (50%). Coincide con la levadura prevalente. Sin embargo, difiere en el grupo etario, pues en este estudio el grupo prevalente fue entre 21 a 44 años. Ello evidencia un comportamiento específico en cada población. (Torres, Soto, Sandra, Villalobos, & Rodríguez, 2005).

En Medellín, en el año 2009, se hizo un estudio a 300 mujeres gestantes; se usó el método de difusión en disco del CLSI M44-A, la prevalencia del género *Candida* fue de 33,3%, las especies *Candida albicans* 77%; *Candida parapsilosis* 11%; *Candida tropicalis* 5%; *Candida glabrata* 3%; *Candida guilliermondii* 2%; *Candida kefyr* 1%, y *Candida famata*, 1%. Todos los aislamientos mostraron sensibilidad al fluconazol. No obstante, en esta investigación el 30,4% de *Candida albicans* fue resistente a este triazol y el 100% de *Candida krusei* también lo fue. Los datos son comparables con estudios a nivel regional, como el de Porte et al, en el cual se reporta un 2% de resistencia a fluconazol en *C. albicans* y el 100% en *C. krusei*. (Porte, y otros, 2012) (Duque, Uribe, Felipe, & Juan, 2009)

En nuestro país, en la ciudad de Latacunga, se realizó un estudio a 108 pacientes con candidiasis vulvovaginal. De ellas, el 93% presentó CVV recurrente provocadas por *Candida albicans*. El 72% resultó resistente a fluconazol. Sus edades eran de 30 a 35 años. Al compararlos con los resultados del presente estudio se aprecia una diferencia regional significativa en el comportamiento de *C. albicans*. (Solís, 2014).

En la ciudad de Portoviejo se estudió a 420 mujeres embarazadas. De ellas 134 presentaron candidiasis vulvovaginal. Su rango de edad más prevalente oscilaba entre 24 y 27 años. Sin embargo, no se repor-

tan las especies aunque la tendencia a nivel regional y mundial sea ésta, como se nota en estudios recientes en los que ya se habla del complejo *C. albicans* incluyendo a *C. dubliniensis* y *C. africana* como posibles agentes etiológicos de vulvovaginitis y se reportan datos del 3,5% de *C. albicans* resistente a fluconazol, lo cual demuestra un fenómeno dinámico en el comportamiento de estas levaduras. (Morano, y otros, 2015).

Finalmente se menciona que en la población estudiada de mujeres embarazadas las levaduras del género *Candida* presentan un porcentaje preocupante de resistencia a fluconazol, condición que se debe sospechar si se aísla *Candida krusei*. Se recomienda la identificación a nivel de especie y si es posible pruebas de sensibilidad a los antifúngicos, en caso de falla terapéutica y candidiasis vulvovaginal recurrente.

CONCLUSIONES

La especie más frecuentemente aislada en muestras de secreción vaginal es *Candida albicans*. De ellas el 30,4% fue resistente a fluconazol. La resistencia de *Candida krusei* fue del 100%. De tal manera, considerando la presencia cada vez más frecuente de especies diferentes a *C. albicans* como agente etiológico de candidiasis vulvovaginal, resulta necesario realizar la identificación a nivel de especie y determinar la sensibilidad a antifúngicos en laboratorio. Estos procedimientos aun no son realizados en todas las áreas de microbiología del servicio público de salud. Aproximadamente la mitad de las mujeres reportó tener candidiasis vulvovaginal recurrente, con 3 o más episodios al año. El 30,9% de las cepas aisladas en estas mujeres presentó resistencia a fluconazol.

Referencias bibliográficas

- Basso, R., Nelci, L. d., Karina, B., Adelina, M., & Alexandre, M. F. (2012). Etiología de la candidiasis vulvovaginal recidivante en la Atención Primaria de Salud en Santa Catarina, Brasil. *Acta de Bioquímica Clínica Latinoamericana*, 399-404.
- Bedout, C., Ayubaca, J., Vega, R., Méndez, a., Santiago, A., Pabón, M. I., . . . Newell, Á. (2003). Evaluación de la susceptibilidad de especies de *Candida* al fluconazol por el método de difusión en disco. *Revista Biomédica*, 31-37.
- Cantón, L. E., Martín, M. E., & Espinel, A. (2007). Métodos estandarizados por el CLSI para el estudio de la sensibilidad a los antifúngicos. *Documentos M27 - A3, M38 - A4, M44 - A*. *Revista Iberoamericana de Micología*, 15a1-15a24.
- Duque, C. M., Uribe, O. L., Felipe, S. a., & Juan, A. (2009). Candidiasis vulvovagina en un grupo de mujeres gestantes de Medellín. *Revista Colombiana de Infectología*, 14-20.
- Estrella, m., Gadea, I., Estrella, M., Peman, I., García, J., & Pontón, J. (2006). Diagnóstico microbiológico de las micosis y estudios de sensibilidad a los antifúngicos. Recomendaciones de la Sociedad española de enfermedades infecciosas y Microbiología Clínica. *SEIMC*, 1-69.
- Heredia, G. G., Copollo, E., Cora, E., Barata, A., Vuy, C., Trabolín, N., & A. F. (2006). Prevalencia de candidiasis vaginal en embarazadas: identificación de levaduras y sensibilidad a los antifúngicos. *revista Argentina de Microbiología*, 9-12.
- Linares, José, M., & Solís, C. F. (2007). Identificación de levaduras. *Revista Iberoamericana de Micología*, 11-1 - 11-20.
- Morano, S., Theill, L., Dudiuk, C., Soledad, G., Elena, N. M., Méndez, E., & García, G. (2015). Prevalencia y sensibilidad a los antifúngicos de *Candida albicans* y sus especies relacionadas *Candida dubliniensis* y *Candida africana*, aisladas de muestras vulvovaginales en un Hospital de Argentina. *Revista Argentina de Microbiología*, 43-49.
- Porte, L., León, P., Gárate, C., María, G. A., Jaime, L., & García, P. (2012). Susceptibilidad a azoles y anfotericina B de aislados de *Candida* spp. experiencia de una Red de Salud Universitaria entre 2004 y 2010. *Revista Chilena de Infectología*, 149-155.
- Quintero, G. C. (2010). Resistencia de levaduras del género *Candida* al fluconazol. *Revista de Infectología de la Asociación Colombiana de infectología*, 172-180.
- Ricarda, F. G. R., V. A., R. M., A. L., & E. G. (2012). Caracterización de las especies de *Candida* halladas en muestras de exudado vaginal de mujeres sintomáticas. *Revista de Bioanálisis - Universidad Nacional San Luis*, 35-38.
- Solís, W. E. (2014). Determinación de la resistencia a fluconazol y nistatina mediante el fungigrama en vaginosis crónica causada por *Candida albicans* en mujeres de 18 a 35 años que acuden a centro médico de orientación familiar. *Universidad técnica de Ambato*.
- Tapia, C. (2008). Candidiasis vulvovaginal. *Revista Chilena de Infectología*, 312.
- Torres, K., Soto, A., Sandrea, D., Villalobos, M., & Rodríguez, A. (2005). Candidiasis vaginal en primigestas. *Revista de Obstetricia Y Ginecología de Venezuela*, 55-58.
- Umme Hani, H. G., & Atul, O. A. (2015). Candidiasis: A fungal infection - current challenges and progress in prevention and treatment. *Revista Infectious Disonters*, 42-52.
- Zuluaga Alejandra, B. G., Hurtado Poma Hans, A. M., Angela, R. M., & Ángel, G. M. (2010). Sensibilidad a fluconazol y voriconazol de especies de *Candida* aisladas de pacientes provenientes de unidades de cuidado intensivo. Medellín - Colombia 2001-2007. *Revista Iberoamericana de Micología*, 125-129.