



Perfil de resistencia antifúngica en el tratamiento de candidiasis vaginal: Un diagnóstico de agentes etiológicos

Antifungal resistance profile in the treatment of vaginal candidiasis: A diagnosis of etiologic agents

Lisbeth Roxana Herreras Gómez^{1*} , Víctor Cárdenas López¹ 

¹Universidad Nacional De San Cristóbal De Huamanga. Huamanga, Perú.

*Autor para la correspondencia: lisbethroxxherrerass@yahoo.com

Cómo citar este artículo

Herrerass Gómez LR, Cárdenas López V. Perfil de resistencia antifúngica en el tratamiento de candidiasis vaginal: Un diagnóstico de agentes etiológicos. Rev haban cienc méd [Internet]. 2022 [citado]; 21(2):e4241. Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/4241>

Recibido: 21 de Junio del año 2021

Aprobado: 21 de Noviembre del año 2021

RESUMEN

Introducción: En las micosis, la resistencia a los antifúngicos aumenta debido a los diagnósticos y tratamientos incorrectos. Por tanto, se ha sugerido la vigilancia y el seguimiento de las cepas resistentes para garantizar una terapia adecuada.

Objetivo: Determinar las especies de *Candida* y el perfil de resistencia a fluconazol y voriconazol, que presentan los aislados obtenidos de muestras almacenadas durante los meses diciembre 2017 y marzo 2018 de pacientes provenientes del Laboratorio del Hospital Regional "Miguel Ángel Mariscal Llerena" del departamento de Ayacucho, Perú.

Material y Métodos: Estudio descriptivo transversal, en el cual se aislaron 110 cepas de *Candida sp* almacenadas por un período de cuatro meses, y procesadas por métodos estandarizados y aprobados por el Ministerio de Salud (MINSA) y el Instituto Nacional de Salud (INS) del Perú relacionados con el diagnóstico de agentes etiológicos de micosis humanas y la sensibilidad antifúngica con los métodos estandarizados de Clinical Laboratory Standard Institute (CLSI).

Resultados: Se observó *C. albicans* en 86,4 % de los aislados seguida por *C. glabrata* con 9,1 %, *C. parapsilosis* 2,7 % y 0,9 % de *C. tropicalis* y *C. krusei*. El 10,5 % de *C. albicans* fue resistente al fluconazol y voriconazol con CMI $\geq 128 \mu\text{g/mL}$ y $\geq 16 \mu\text{g/mL}$ respectivamente, mientras que 20 % de *C. glabrata* mostró sensibilidad dosis dependiente y 10 % de resistencia al fluconazol.

Conclusiones: Existe una gran variedad de especies de *Candida*, siendo la *C. albicans* la más común, seguida por *C. glabrata*, con un mayor porcentaje de aislamiento en comparación con otras especies. Se puede observar que estas especies poseen grados de vulnerabilidad considerables a la aplicación de fármacos como el fluconazol y voriconazol.

Palabras claves:

Candidiasis vulvovaginal, *Candida albicans*, *Candida glabrata*, azoles, fluconazol, resistencia.

ABSTRACT

Introduction: In mycoses, resistance to antifungals increases due to incorrect diagnosis and treatment. Therefore, surveillance and monitoring of resistant strains has been suggested to ensure adequate therapy.

Objective: To determine the *Candida* species and the resistance profile to fluconazole and voriconazole presented by the isolates obtained from samples stored during the months of December 2017 and March 2018 from patients coming from the Laboratory of the Regional Hospital "Miguel Ángel Mariscal Llerena" in the department of Ayacucho, Peru.

Material and Methods: Cross-sectional descriptive study in which 110 strains of *Candida sp* were isolated and stored for a period of four (04) months, and processed by standardized methods approved by the Ministry of Health (MINSA) and the National Institute of Health (INS) of Peru related to the diagnosis of etiological agents of human mycosis and antifungal sensitivity with the standardized methods of the Clinical Laboratory Standard Institute (CLSI).

Results: *C. albicans* was observed in 86,4 % of isolates, followed by *C. glabrata* (9,1 %), *C. parapsilosis* (2,7 %), and 0,9 % of *C. tropicalis* and *C. krusei*; 10,5 % of *C. albicans* was resistant to fluconazole and voriconazole with MIC $\geq 128 \mu\text{g/mL}$ and $\geq 16 \mu\text{g/mL}$ respectively, while 20 % of *C. glabrata* showed dose dependent sensitivity and 10 % resistance to fluconazole.

Conclusions: There is a wide variety of *Candida* species, with *C. albicans* being the most common, followed by *C. glabrata*, with a higher percentage of isolation compared to other species. It can be seen that these species have considerable degrees of vulnerability to the application of drugs such as fluconazole and voriconazole.

Keywords:

Vulvovaginal candidiasis, *Candida albicans*, *Candida glabrata*, azoles, fluconazole, resistance.



INTRODUCCIÓN

La candidiasis vaginal (CV) es una infección fúngica de la vagina, causada por hongos levaduriformes del género *Candida*, que afecta cerca de 70 % de las mujeres en edad reproductiva. Enfermedad que actúa independientemente de la cultura, los hábitos o las condiciones socioeconómicas, y es la segunda infección más común, después de la vaginosis causada por bacterias.^(1,2,3,4)

El género *Candida* causa infecciones clasificadas como oportunistas porque se encuentran como microorganismos comensales que pueden habitar en el tracto gastrointestinal, el sistema urogenital, la piel y la mucosa respiratoria. Una vez que el sistema inmunológico humano se ve comprometido, la levadura se multiplica más rápidamente y se vuelve patógena, causa enfermedad en casi cualquier órgano y tejido, por lo que puede causar infecciones superficiales, invasivas y sistémicas con alta morbilidad y mortalidad.⁽⁴⁾

En el caso de CV, la presencia de las levaduras como flora natural de las mucosas, prepara el organismo a una forma de inmunidad anti *Candida* sp., apareciendo la enfermedad, por pérdida de la tolerancia, la cual es eliminada al aumentar la cantidad de células fúngicas como resultado de una transmisión sexual o cambio del microbiota bacteriana o pH de la mucosa, que puede deberse a: embarazo, condiciones inmunosupresoras, diabetes, uso de corticosteroides, antibióticos, entre otros.^(5,6)

El diagnóstico de CV es principalmente clínico, al presentarse síntomas como prurito, ardor, secreciones o leucorrea, eritema e inflamación en la vulva y vagina, lesiones pustulopapulares (parches blanquecinos), dispareunia, disuria y olor desagradable, que en algunos casos se confirma con la evaluación microscópica y/o por cultivo.^(3,7,8,9) Esta infección es tratada con antifúngicos que bloquean diferentes vías de biosíntesis del patógeno, está el grupo de *azoles*, *alilaminas* y *morfolinas* que bloquean la síntesis del ergosterol y el ácido nucleico y están las *equinocandinas* que bloquean la síntesis de la pared celular.⁽⁷⁾

Algunas mujeres, luego de un primer episodio de CV y recibir tratamiento, pueden desarrollar candidiasis vulvovaginal recurrente (CVVR), definida en la literatura, como la repetición de la infección cuatro o más veces por año, considerándose una condición debilitante que afecta a largo plazo, la calidad de vida de las mujeres.⁽¹⁰⁾ Se estima que entre 40 y 50 % de mujeres sexualmente activas puede sufrir de CVVR⁽²⁾ posiblemente debido a que en la mayoría de los casos las mujeres se autodiagnostican y medican, pues los fármacos son de venta libre, situación que favorece la aparición de la resistencia a los antimicóticos.⁽¹⁰⁾ Incluso Martens⁽⁹⁾ señala que determinar niveles reales de incidencia y prevalencia de la CV es muy complejo, debido a que contabilizar el fenómeno de diagnóstico empírico, así como el éxito de los tratamientos de venta libre, es desconocido y, además, difícil de medir. Ahora bien, la aparición de resistencia al antifúngico está asociado a la morbilidad y recurrencia de la infección y puede a su vez, ser ocasionado por la falta de adherencia al tratamiento y el agente etiológico en cuestión.⁽⁶⁾

La principal especie causante de 85 a 90 % de casos reportados de CV es la *Candida albicans*, seguida de *C. glabrata*, que al ser parte de la microbiota comensal, la mayoría de las mujeres que la presentan en su mucosa vaginal, son asintomáticas,^(2,3,11,12) y a la fecha los tratamientos de mayor éxito y más utilizados, corresponden al grupo de los azoles.⁽¹²⁾ Entre ellos, destacan el miconazol, itraconazol, fluconazol, clotrimazol, voriconazol, isoconazol, ketoconazol, nistatina, entre otros, siendo el fluconazol el más recomendado sobre todo en los casos de CVVR y mejor tolerado. Sin embargo, de acuerdo con variados estudios, aún a pesar de que se cumpla con el tratamiento, un porcentaje importante de las pacientes, tres meses después es recurrente y por ello el reciente interés en el aumento de casos de cepas resistentes.^(3,8,13)

Es de considerar que la CV representa una complicación que afecta considerablemente las actividades cotidianas que realizan las mujeres que lo padecen. Estas dinámicas se circunscriben tanto en el ámbito familiar y laboral, por lo que esta enfermedad mitiga su calidad de vida en relación con su entorno. Asimismo, cabe precisar que el tratamiento contra este mal ostenta un costo elevado, lo cual actúa como una segunda complicación para el paciente.

Por otra parte, aun cuando los datos epidemiológicos relacionados con el agente etiológico y morbilidad no están claros, aparentemente la prevalencia e incidencia varían de acuerdo con razas y regiones.⁽²⁾ Además, debido a diagnósticos y tratamientos errados, la resistencia a los antimicóticos ha venido en aumento.⁽³⁾ Esta situación se ha complicado con la aparición de nuevos fármacos, lo que ha entorpecido el adecuado manejo de las pacientes.

Dentro de los procesos de control en salud pública, se advierte la necesidad de realizar estudios locales y regionales de vigilancia y seguimiento de las cepas resistentes, con la finalidad de prever el comportamiento terapéutico a seguir en regiones determinadas. Motivo por el cual, el **objetivo** de este estudio es determinar las especies de *Candida* y el perfil de resistencia al fluconazol y voriconazol, que presentan los aislados obtenidos de muestras almacenadas durante los meses diciembre 2017 y marzo 2018, de pacientes provenientes del Laboratorio del Hospital Regional "Miguel Ángel Mariscal Llerena" del departamento de Ayacucho, Perú.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio de tipo descriptivo y transversal, en el cual se tuvo en cuenta la observación de características de resistencia y sensibilidad ante el fluconazol y voriconazol sin intervenir en la unidad de análisis (cepas de *Candida* spp. aisladas y conservadas en el laboratorio). Se aplicaron mediciones que se realizaron una sola vez en el tiempo y donde como variable principal se tomó a las especies de *Candida* spp. considerada por los indicadores de *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida krusei*, *Candida parapsilosis* y *Candida tropicales*, las cuales fueron estudiadas con las variables secundarias de resistencia a los antifúngicos de elección que corresponden al perfil de susceptibilidad a fluconazol y voriconazol de las cepas de *Candida* spp. almacenadas en el laboratorio del hospital regional "Miguel Ángel Mariscal Llerena" del departamento de Ayacucho en el Perú.

Técnicas e instrumentos de recolección de datos

Previo a su ejecución, se solicitó permiso a través de una carta a la administración del hospital, de modo que luego que el protocolo de estudio fue evaluado y aprobado por los directivos del hospital, se desarrolló el análisis de conveniencia por muestreo directo no probabilístico y deliberado de cepas de *Candida spp.* almacenadas entre diciembre de 2017 y marzo de 2018 en el Laboratorio del Hospital Regional “Miguel Ángel Mariscal Llerena”, Distrito de Ayacucho del Perú, y que cumplieran con los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

Criterios de inclusión:

Cepas identificadas como *Candida spp.*

Cepas de *Candida spp.* viables que presentan desarrollo en medio de cultivo.

Criterios de exclusión:

Cepas mal identificadas o con datos incompletos

Viales con cepas contaminadas por otros microorganismos

Cepas que no pueden recuperarse mediante cultivo para su respectivo desarrollo.

Procesamiento de las muestras

Las muestras fueron trasladadas al área de micología del Laboratorio de Referencia de la Dirección Regional de Salud Ayacucho (DIRESA) para la identificación de la especie y resistencia antifúngica y para el Instituto Nacional de Salud (INS) para la determinación de la concentración mínima inhibitoria (CMI) de acuerdo con la susceptibilidad de dosis dependiente.

Obtención de identificación de las muestras

Las muestras seleccionadas fueron procesadas por diversas técnicas de acuerdo con las recomendaciones de los métodos estandarizados y aprobados por el Ministerio de Salud (MINSa) y el Instituto Nacional de Salud (INS) del Perú relacionados con el diagnóstico de agentes etiológicos de micosis humanas.^(14,15) Se les realizó el método directo KOH 10 %, para confirmación de la presencia de elementos fúngicos y fueron aislados mediante Agar Sabouraud Dextrosa (ASD), dispensándose una gota de KOH 10 % al centro de una lámina portaobjeto para posteriormente agregarle una porción de muestra con hisopo. Posterior a ello, se procedió a cubrirla con una lámina cubreobjetos y observar a través del microscopio con los objetivos 10x y 40x en la cual se observaron células redondeadas u ovaladas de tres a siete micras de diámetro.

Para identificación de las especies en los aislados, se emplearon los siguientes métodos: tubo germinativo y cultivo en CHROMAgar, producción de clamidosporas, prueba de la ureasa, asimilación de Carbohidratos, sensibilidad a cicloheximida, identificación bioquímica enzimática y formación de película en Caldo Sabouraud.

Pruebas de susceptibilidad antifúngica

A los aislados se les determinó la susceptibilidad antifúngica a fluconazol y voriconazol, con el método de Difusión en Discos para la susceptibilidad de hongos levaduriforme *Candida spp* tomado de MINSa/INS.⁽¹⁴⁾

Determinación de la Concentración Mínima Inhibitoria⁽¹⁶⁾

Se realizó la determinación de la Concentración Mínima Inhibitoria (CMI) de fluconazol y voriconazol para la identificación de cepas resistentes o dependientes a través del método de Microdilución. La CMI tiene el objetivo de probar la inhibición de crecimiento de un inóculo de levadura con concentraciones definidas de una sustancia en particular, para así lograr determinar la menor concentración de sustancia capaz de inhibir el crecimiento de la levadura. En el presente análisis se realizó un proceso de control de peso del polvo del antifúngico y este fue diluido en 10 mL dimetilsulfóxido (DMSO) a una concentración de 12,8 mg/mL para fluconazol y una concentración de 1,6 mg/mL para el voriconazol.⁽¹⁶⁾

Lectura de la Concentración Mínima Inhibitoria⁽¹⁶⁾

El estudio de la sensibilidad de antifúngicos titulado M27-A3 aprobado por CLSI (Clinical Laboratory Standard Institute)⁽¹⁶⁾ recomienda la lectura visual; para ello se realizó la lectura con luz artificial y espejo invertido, y fue asignado a cada pocillo un valor de 0 a 4 en el que se tomó como referencia la siguiente escala: 0= óptimamente claro; 1= ligeramente turbio; 2= considerable reducción de la turbidez; 3= poca reducción de la turbidez; 4= turbio como el control.

La susceptibilidad de las cepas frente a cada sustancia fue clasificada como sensible (S), sensible dosis dependiente (SDD) y resistente (R); mientras que el control de calidad fue realizado con CIM conocidas frente a los antifúngicos probados *C. parapsilosis* ATCC 22019 y *C. krusei* ATCC 6258 de acuerdo con M27 A3 de CLSI, tomado de Cantón, *et al.*⁽¹⁶⁾

Toda la información fue procesada con el apoyo del programa Microsoft Excel 2019 versión 17, en el cual se calcularon las frecuencias absolutas y relativas de cada una de las categorías de las variables estudiadas. Para la presentación de los resultados se emplearon tablas de simple y doble entrada.

El presente estudio se fundamentó en los principios éticos establecidos en la Declaración de Helsinki *Adendum de Taiwán*, la cual señala la privacidad y protección de los datos utilizados para la investigación. Circunscrito en ello, el estudio se desarrolló con la data de pacientes anónimos, los cuales se analizaron en total confidencialidad, en total respeto por el derecho al anonimato de ellas. Asimismo, la información de las pacientes se encuentra en una base de datos cifrada en código la que no es de libre acceso al público.

Finalmente, el protocolo de la investigación fue evaluado y aprobado por los directivos del Hospital Regional “Miguel Ángel Mariscal Llerena” de la ciudad de Ayacucho, Perú, antes de su realización según constancia No. 059, certificado de ejecución Ref.: Carta No. 026-2017-UNSCH-FCB.

RESULTADOS

A partir de las muestras de flujo vaginal tomadas en el laboratorio del Hospital Regional "Miguel Ángel Mariscal Llerena" en pacientes con diagnóstico de CV, se aisló 86,36 % de cepas de *C. albicans*, seguido de *C. glabrata* en 9,09 %. (Tabla 1).

Especie de <i>Candida</i>	No.	%
<i>Candida albicans</i>	95	86,4
<i>Candida glabrata</i>	10	9,1
<i>Candida parapsilosis</i>	3	2,7
<i>Candida tropicalis</i>	1	0,9
<i>Candida krusei</i>	1	0,9
TOTAL	110	100
No.: número de cepas aisladas.		

En relación con la susceptibilidad, la **Tabla 2** muestra que entre los aislados de *C. albicans* 6,3 %, 4,2 % y 3,2 % fueron resistentes y SDD al fluconazol y voriconazol, respectivamente, mientras que todos los aislados de *C. glabrata* fueron sensibles un 20 % al fluconazol, 10 % resistente al SDD y no se observó resistencia al Voriconazol. Sin embargo, es de considerar que el único aislado de *C. krusei* fue resistente al fluconazol y sensible al voriconazol.

Especie de <i>Candida</i>	Susceptibilidad a Fluconazol							
	Sensible		SDD		Resistente		TOTAL	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
<i>C. albicans</i>	85	89,5	4	4,2	6	6,3	95	100
<i>C. glabrata</i>	7	70	2	20	1	10	10	100
<i>C. parapsilosis</i>	3	100	0	0	0	0	3	100
<i>C. tropicalis</i>	1	100	0	0	0	0	1	100
<i>C. krusei</i>	0	0	0	0	1	100	1	100
TOTAL	96		6		8		110	
Especie de <i>Candida</i>	Susceptibilidad a Voriconazol							
	Sensible		SDD		Resistente		TOTAL	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
<i>C. albicans</i>	89	93,7	3	3,2	3	3,2	95	100
<i>C. glabrata</i>	10	100	0	0	0	0	10	100
<i>C. parapsilosis</i>	3	100	0	0	0	0	3	100
<i>C. tropicalis</i>	1	100	0	0	0	0	1	100
<i>C. krusei</i>	1	100	0	0	0	0	1	100
TOTAL	104		3		3		110	
Leyenda: S=sensible, SDD= sensible dosis dependiente, R=resistente, *=Fluconazol, **= Voriconazol								

Cabe destacar que, la muestra final estuvo compuesta de 110 cepas que cumplieron con los criterios de aceptación y finalmente 14 cepas que fueron resistentes y sensibles dosis dependiente para la concentración mínima inhibitoria.

Por otra parte, la **Tabla 3** muestra los resultados del método de microdilución, con el cual se confirmó que de los 95 aislados de *C. albicans*, 10 fueron resistentes a fluconazol con el umbral de CMI >128µg/mL y para voriconazol con CMI >16µg/mL, mientras que *C. glabrata* 3/9 se clasificaron como SDD para fluconazol y con sensibilidad frente al voriconazol. Ahora bien, *C. parapsilosis* y *C. tropicalis* presentaron sensibilidad frente ambas drogas.

Tabla 3- Concentración mínima inhibitoria de especies de <i>Candida</i> resistentes y sensibles a dosis dependientes a Fluconazol y Voriconazol			
Aislados	Cepas	Resultado (µg/mL) / Interpretación	
		Fluconazol	Voriconazol
<i>C. albicans</i>	01	>128/R	>16/R
	02	>128/R	>16/R
	03	>128/R	>16/R
	04	>128/R	>16/R
	05	>128/R	>16/R
	06	>128/R	>16/R
	07	>128/R	>16/R
	08	>128/R	>16/R
	09	>128/R	>16/R
	10	>128/R	>16/R
<i>C. glabrata</i>	11	16-32/SDD	0.5/S
	12	16/SDD	0.25/S
	13	16/SDD	0.5/S
<i>C. parapsilosis</i>	14	4/S	0.25/S
<i>C. krusei</i>	15	>128/R	0.25/S
<i>C. tropicalis</i>	16	0.5/S	0.13/S

Leyenda: S=sensible, SDD= sensible dosis dependiente, R=resistente

DISCUSIÓN

Las levaduras del género *Cándida*, ostentan la capacidad de ubicarse y reproducirse en diversas zonas del cuerpo, por lo que se les cataloga como organismo oportunista; asimismo, este tipo de infecciones a nivel sistémico poseen consecuencias de alta magnitud como puede ser el perder la vida. De igual manera, es de mencionar que aproximadamente se tiene conciencia de 153 especies; sin embargo, solo se ha catalogado a 10 como principales agentes etiológicos de estas infecciones. Debido a ello, se logra identificar a la *Candida albicans* como el patógeno más importante.^(4,17)

Por otra parte, la literatura advierte que el uso indiscriminado de tratamientos para uso preventivo y terapéutico, con antimicóticos ha ocasionado la aparición de cepas resistentes, las cuales, por competencia, van relegando a las sensibles, lo que genera distintas respuestas a las drogas y complican el diseño de esquemas terapéuticos.⁽¹⁷⁾

En el caso de la CV, es muy probable que el aumento de incidencia de mujeres con CVVR sea precisamente el resultado de ciertos grados de resistencia a los fármacos, lo que puede desencadenar mayores inconvenientes en el futuro. En nuestro trabajo, de las 110 muestras de secreciones vaginales recibidas en los cuatro meses de estudio, el agente etiológico más prevalente fue *C. albicans*, lo que coincide con lo que reporta la literatura en diversos países del mundo.^(2,3,11,12) En relación con Latinoamérica y la proporción de especies encontradas, similares resultados reportaron Díaz, *et al.*⁽¹⁸⁾ del análisis de 145 aislados en Chile, con 86,9 % de *C. albicans*, 11 % de *C. glabrata*, 1,4 % de *C. parapsilosis* y 0,7 % de *C. tropicalis*. Asimismo, Perurena-Lancha, *et al.*⁽¹⁹⁾ en Cuba reportaron como principal especie *C. albicans*, seguida de *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. inconspicua* y *C. lusitaniae*, coincidiendo en que las especies menos prevalentes son *C. parapsilosis* y *C. tropicalis*.

Particularmente en Perú, como en el resto de los países en desarrollo, la incidencia de la candidemia está aumentando; sin embargo, poco se conoce acerca de ella.⁽²⁰⁾ Por consiguiente, la literatura consultada para este trabajo sugiere que la especie *C. albicans* es la más común, y esto se debe, en particular, al hecho de que es un comensal que da lugar a un crecimiento dimórfico en respuesta al estrés ambiental, y se vuelve más patógeno al colonizar rápidamente la mucosa vaginal.

En cuanto a la susceptibilidad de las cepas aisladas frente a los azoles mayormente empleados en el país, como el fluconazol y voriconazol de los aislados de *C. albicans*, llama la atención que 6,3 % sean cepas resistentes y 4,2 % SDD a fluconazol y 3,2 % SDD resistente al voriconazol, indicio que apoya el aumento de casos de CVVR por resistencia al tratamiento. Lirio, *et al.*⁽¹⁰⁾ señalan que la mayoría de los casos con CVVR provenía de mujeres que ya habían recibido terapia con fluconazol, ya que es el protocolo comúnmente aplicado y aceptado en el tratamiento de la CV.

Por su parte, Vázquez-Zamora, *et al.*⁽²¹⁾ señalan que la alta incidencia y prevalencia de *Candida spp.* (no *C. albicans*) en pacientes de las unidades de cuidados intensivos del Hospital de Especialidades de Chiclayo, y su resistencia al fluconazol y al voriconazol son características a tener en cuenta porque podría incrementarse la morbilidad y mortalidad de estos pacientes. En consecuencia, es importante conocer el perfil de sensibilidad y la distribución de las especies de *Candida* a nivel local y regional para determinar la terapia antifúngica adecuada.⁽¹⁷⁾

Ahora bien, la efectividad de respuesta a este tipo de fármacos depende de varios factores, entre ellos, del sistema inmunológico de la paciente, severidad de infección y la farmacocinética de la droga en cuestión.⁽⁷⁾ No obstante, en el caso de infecciones por *Candida spp.*, se reporta que el fracaso terapéutico puede ser el resultado de la aparición de la resistencia a las drogas, por la aparición de mutaciones a nivel de los factores de transcripción que regulan las moléculas transportadoras de membrana y la biosíntesis del ergosterol, observándose mecanismos como la sobreexpresión de los transportadores de membrana, alteraciones en la pared celular y en la biosíntesis del ergosterol propiamente.^(4,7,22) Por otra parte, entre las especies menos frecuentes, se observó resistencia al fluconazol en *C. krusei*, lo cual es consecuente con la resistencia intrínseca reportada para esta especie, mediante el aumento de la expresión de las bombas transportadoras de membrana CkAbc1p y CkAbc2p inducido por azoles.⁽⁷⁾

Respecto a la determinación de la CMI de los fármacos, se confirmó la resistencia a los azoles comúnmente utilizados en el tratamiento de la CV, en 10 de los 95 internos de *C. albicans* (10/95), con CMI ≥ 128 $\mu\text{g/ml}$ (12,5 %) y ≥ 16 $\mu\text{g/ml}$ (20 %) para fluconazol y voriconazol a la vez, y cepas SDD de *C. glabrata*. Perurena-Lancha, *et al.*⁽¹⁹⁾ reportan resultados similares, 12,5 % de los aislados de *C. albicans* con CMI ≥ 128 $\mu\text{g/mL}$ para el fluconazol, 6,5 % para voriconazol con CMI ≥ 8 $\mu\text{g/mL}$, como a la susceptibilidad de todas las demás especies de *Candida* al voriconazol.

La administración de estas drogas de modo indiscriminado, junto a las posibles faltas de adherencia, ejercen en cierta forma una presión selectiva que acelera el desarrollo de resistencia a los fármacos, y complica así la terapéutica. El hecho de que se haya observado una reducción de la susceptibilidad en *C. albicans* e incluso en *C. glabrata* debería ser el centro de atención de los planes de vigilancia de la salud pública que advierten el aumento de la resistencia, que debería ser considerado para que se diseñen estrategias de seguimiento y control de las micosis, que incluyan dentro de los protocolos la identificación del agente etiológico y los ensayos de susceptibilidad a los fármacos, con la finalidad de adecuar la terapéutica por paciente y contribuir con el conocimiento y mejor manejo de la *candidiasis*.

Entre las *limitaciones* del estudio, se puede mencionar el número de cepas analizadas, ya que las pruebas estadísticas suelen requerir un tamaño de muestra mayor para garantizar una distribución representativa de las mismas. Otra *limitación* podría ser el número de ensayos clínicos analizados sobre el tema, relacionados con la aparición de efectos de resistencia asociados con la reinfección, la recaída o el tratamiento previo con antifúngicos.

CONCLUSIONES

Los resultados procedentes del análisis de 110 cepas de *Candida* aisladas exhiben una muestra heterogénea de especies, de las cuales *C. albicans* ostenta mayor porcentaje del total, seguida de *C. glabrata* la cual posee un considerable porcentaje de distanciamiento con otras especies. Asimismo, se debe hacer mención de la resistencia que poseen las cepas de *Candida spp.*, como por ejemplo las *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* y *C. krusei*, a fármacos como el fluconazol y voriconazol. De igual manera se debe tener en consideración que la eficacia de estos fármacos dependerá de la calidad del sistema inmunitario del huésped y la localización y gravedad de la infección. Por otro lado, es importante resaltar la considerable afinidad que exhibe en los resultados obtenidos con las distintas investigaciones desarrolladas en diferentes latitudes, como se logró apreciar en el apartado pasado.

RECOMENDACIONES

Desarrollar más estudios clínicos de seguimiento para responder a las distintas cuestiones relacionadas con la aparición de efectos de resistencia asociados a la reinfección, la recaída o el tratamiento antifúngico previo. Igualmente, se debe prestar atención a los procesos de siembra, identificación y pruebas de sensibilidad, con el fin de ampliar el abanico de soluciones viables para optar por un tratamiento más eficaz contra estas micosis, ya que los fenómenos de resistencia y sensibilidad varían según la especie de *Candida* detectada.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Nagashima M, Yamagishi Y, Mikamo H. Antifungal susceptibilities of *Candida* species isolated from the patients with vaginal candidiasis. J Infect Chemother [Internet]. 2016;22(2):124-6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jiac.2015.08.008>
2. Zeng X, Zhang Y, Zhang T, Xue Y, Xu H, An R. Risk factors of vulvovaginal candidiasis among women of reproductive age in Xi'an: a cross-sectional study. Biomed Res Int [Internet]. 2018;9703754. Disponible en: <https://doi.org/10.1155/2018/9703754>

3. Menz ML, Calil LN, Bittencourt FM, Mezzari A. Atención farmacéutica no contexto de um Projeto de Extensão com vistas ao atendimento de pacientes com candidíase vaginal tendo como estratégia realizar o teste de resistência aos antifúngicos e a prevenção da saúde comunitária. *Sci Elec Arch* [Internet]. 2020;13(9):91-8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.36560/13920201073>
4. Vieira AJH, Santos JI. Mecanismos de resistência de *Candida albicans* aos antifúngicos anfotericina B, fluconazol e caspofungina. *RBAC* [Internet]. 2017 [Citado 28/10/2020];49(3):235-9. Disponible en: <https://bit.ly/34zQzje>
5. Cassone A, Sobel JD. Experimental models of vaginal candidiasis and their relevance to human candidiasis. *Infect Immun* [Internet]. 2016;84:1255-61. Disponible en: <https://doi.org/10.1128/IAI.01544-15>.
6. Durango Chávez OK, Mejía Delgado EM. Comparación del efecto *in vitro* de los aceites esenciales de *Eucalyptus globulus* y *Origanum vulgare* sobre *Candida albicans* aislada de paciente con candidiasis vulvovaginal. *Rev méd Trujillo* [Internet]. 2020;15(1):11-25. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.17268/rmt.2020.v15i01.03>
7. Bhattacharya S, Sae Tia S, Fries BC. Candidiasis and Mechanisms of Antifungal Resistance. *Antibiotics* [Internet]. 2020;9(6):312-31. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/antibiotics9060312>
8. Martínez Pizarro S. Ajo para el tratamiento de la candidiasis vaginal. *Rev Chil Obstet Ginecol* [Internet]. 2020;85(4):310-1. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-75262020000400310>
9. Martens MG. Patient preferences in the treatment of vaginal candidiasis. *Open J Obstet Gynecol* [Internet]. 2018;8:1147-55. Disponible en: <https://doi.org/10.4236/ojog.2018.812116>
10. Lirio J, Giraldo PC, Amaral RL, Alves Sarmiento AC, Ferreira Costa AP, Gonçalves AK. Antifungal (oral and vaginal) therapy for recurrent vulvovaginal candidiasis: a systematic review protocol. *BMJ Open* [Internet]. 2019;9:e027489. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-027489>
11. Nagashima M, Yamagishi, Y, Mikamo H. Antifungal susceptibilities of *Candida* species isolated from the patients with vaginal candidiasis. *J Infect Chemother* [Internet]. 2016; 22(2):124-6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jiac.2015.08.008>
12. Thamkhantho M, Chayachinda C. Vaginal tablets of dequalinium chloride 10 mg versus clotrimazole 100 mg for vaginal candidiasis: a double-blind, randomized study. *Arch Gynecol Obstet* [Internet]. 2020;303(1):151-60 Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00404-020-05784-z>
13. Miró MS, Rodríguez E, Vigezzi C, Icely PA, Gonzaga M, Riera FO, *et al.* Candidiasis vulvovaginal: una antigua enfermedad con nuevos desafíos. *Rev Iberoam Micol* [Internet]. 2017;34:65-71. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.riam.2016.11.006>.
14. Zurita Macalupú S, Urcia Ausejo F, Navarro Mariñas A. Manual de procedimientos técnicos para el diagnóstico micológico [Internet]. Lima: Ministerio de Salud, Instituto Nacional de Salud; 2017 [Citado 28/10/2020]. Disponible en: https://antimicrobianos.ins.gob.pe/images/contenido/documentos/nacionales/MANUAL_DE_PROCEDIMIENTOS_MICOLOGICOS_INS_PERU.pdf
15. Guevara Robles M, Urcia Ausejo F, Casquero Cavero J. Manual de procedimientos y técnicas de laboratorio para la identificación de los principales hongos oportunistas causantes de micosis humanas [Internet]. Lima: Ministerio de Salud, Instituto Nacional de Salud; 2007 [Citado 28/10/2020]. Disponible en: https://bvs.ins.gob.pe/insprint/SALUD_PUBLICA/NOR_TEC/44.pdf
16. Cantón E, Martín E, Espinel Ingroff A. Métodos estandarizados por el CLSI para el estudio de la sensibilidad a los antifúngicos (documentos M27-A3, M38-A, M44-A) [Internet]. España: Asociación Española de Micología; 2007 [Citado 28/10/2020]. Disponible en: <http://www.guia.reviberoammicol.com/Capitulo15.pdf>
17. Zurita Macalupú S. Situación de la resistencia antifúngica de especies del género *Candida* en Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Publica* [Internet]. 2018;35(1):126-31. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.17843/rpmpesp.2018.351.3563>
18. Díaz MC, Camponovo R, Araya I, Cerda A, Santander MP, Carrillo Muñoz AJ. Identificación y sensibilidad antifúngica *in vitro* de *Candida spp.* de origen vaginal a fluconazol, clotrimazol y nistatina. *Rev Esp Quimioter* [Internet]. 2016 [Citado 28/10/2020]; 29(3):151-4. Disponible en: <https://bit.ly/31ZunNU>
19. Perurena Lancha M, Pérez Muñoz Y, Fernández Andreu CM, Martínez Machín G, Illnait Zaragoza MT. Susceptibilidad antifúngica de aislados vaginales de *Candida spp.* *Rev Cubana Med Trop* [Internet]. 2016 [Citado 28/10/2020];68(3):248-54. Disponible en: <https://bit.ly/37YSNL6>
20. Rodríguez L, Bustamante B, Huaroto L, Agurto C, Illescas R, Ramirez R, *et al.* A multi-centric Study of *Candida* bloodstream infection in Lima-Callao, Peru: Species distribution, antifungal resistance and clinical outcomes. *PLoS One* [Internet]. 2017;12(4): e0175172. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175172>
21. Vázquez Zamora KG, Villalobos Barboza K, Vergara Espinoza MA, Ventura Flores R, Silva Díaz H. Frecuencia y susceptibilidad antifúngica de *Candida spp.* (no *C. albicans*) aislado de pacientes en unidades de cuidados intensivos de un hospital terciario en el norte de Perú. *Horiz. Medicina* [Internet]. 2020;20(4):e1230. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.24265/horizmed.2020.v20n4.06>
22. Ávila KL, Rosado RD, Lugo Caballero CI, León JA, Castro JZ. Mecanismos de resistencia antifúngica de los azoles en *Candida albicans*. Una revisión. *Rev Biomédica* [Internet]. 2016;27(3):127-36. Disponible en: <https://doi.org/10.32776/revbiomed.v27i3.541>

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Contribución de autoría

Lisbeth Roxana Herreras Gómez: Conceptualización, análisis formal, investigación, metodología, recursos, supervisión, validación, redacción, revisión y edición.

Víctor Cárdenas López: Conceptualización, análisis formal, investigación, metodología, recursos, redacción, edición.

Ambos autores participamos en la discusión de los resultados y hemos leído, revisado y aprobado el texto final del artículo.