

Artículo original

Especies de *Candida no albicans* en la consulta de ginecología

José Luis Iglesias Benavides,* Donato Saldívar Rodríguez,** Rolando Tijerina Menchaca,*** Gloria González González,*** Elvira Garza González,*** Elizabeth Rosales Tristán**

RESUMEN

Introducción: *Candida albicans* es el agente causal más frecuente de vaginitis micótica; sin embargo, se han reportado otras especies de *Candida*.

Objetivo: Conocer la incidencia de especies de *Candida no albicans* en la consulta de ginecología.

Pacientes y métodos: Se seleccionaron 250 pacientes (100 con síntomas de vaginitis; 100 asintomáticas y 50 referidas de la consulta de infertilidad). Se obtuvieron dos muestras (cuello uterino y pared vaginal) para cultivo en medio de Sabouraud. La identificación de *Candida* se realizó con el sistema de análisis de reacciones a sustratos API 20 C AUX (bioMérieux S.A.). Para el estudio estadístico se utilizó la prueba de la χ^2 .

Resultados: En las pacientes con vaginitis se registraron 24 casos positivos para *Candida*: 18 a *C. glabrata* y 6 a *C. albicans*. En las mujeres asintomáticas se tuvieron 21 casos positivos: 10 a *C. albicans*, 9 a *C. glabrata*, 1 a *C. famata* y 1 a *C. tropicalis*. En las pacientes con infertilidad hubo 13 casos positivos: 6 a *C. albicans*, 6 a *C. glabrata* y 1 a *C. tropicalis*. En los primeros dos grupos se registraron 73 pacientes con antecedentes de vulvovaginitis de repetición y se aislaron 22 cepas de *Candida*: 5 de *C. albicans* y 17 de *C. glabrata* ($p < 0.001$). El examen en fresco (KOH al 10%) fue positivo en 27 casos (46.1%).

Conclusión: *Candida glabrata* fue la especie más frecuente en pacientes con vaginitis sintomática y vaginitis recurrente.

Palabras clave: *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida no albicans*, vulvovaginitis.

ABSTRACT

Introduction: *Candida albicans* is considered the most common fungi associated to vaginitis, but other *Candida* species have been documented. The objective is looking for the incidence of species of *non-albicans Candida* in the gynecology consultation.

Objective: Know the prevalence of *Candida non albicans* species in the gynecological consultation.

Material and methods: 250 patients were included and divided into three groups: 100 women with vaginitis symptoms; 100 asymptomatic and 50 women evaluated for infertility. We obtained two samples, from the uterine cervix and the vaginal wall, for *Candida* identification. *Candida* was isolated in Sabouraud medium. The identification of the species was made with substrate reaction analysis API 20 C AUX (bioMérieux). Statistical analysis was done by chi square.

Results: Of 24 positive cases in the symptomatic group, 18 were of *glabrata* sp. and 6 were *Albicans* sp. We found 21 positive cases of *Candida* in the asymptomatic women; 10 corresponded to *C. albicans*; 9 to *C. glabrata*; 1 *C. famata* and 1 *C. tropicalis*. There were 13 positive cases of *Candida* in the group of infertile patients; 6 were of *C. albicans*, 6 of *C. glabrata* and 1 *C. tropicalis*. In the first two groups we found 73 patients with repetitive vulvovaginitis, in these patients we found 22 positive cases for *Candida*; 5 were *C. albicans* and 17 were *C. glabrata* ($P < 0.001$). The KOH test was positive in 27 cases (46.1%).

Conclusions: *C. glabrata* was the most common *Candida* species in patients with symptomatic and recurrent vaginitis.

Key words: *Candida albicans*, *C. glabrata*, *non-albicans Candida*, vulvovaginitis.

* Servicio de Obstetricia.

** Departamento de Ginecología y Obstetricia.

*** Departamento de Microbiología.

Facultad de Medicina y Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González de la UANL.

Correspondencia: Dr. José Luis Iglesias Benavides. Servicio de Obstetricia. Facultad de Medicina y Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González de la UANL. Avenida Francisco I. Madero y Gonzalitos s/n, colonia Mitras Centro, CP 64460, Monterrey, Nuevo León, México. Tel.: 01(81) 8333-6563.

Recibido: julio, 2007. Aceptado: septiembre, 2007.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: www.actualizacionmedica.com.mx

El género *Candida* incluye cerca de 154 especies, de las cuales seis son las aisladas más a menudo de infecciones humanas. Mientras *Candida albicans* es la más común, las demás comprenden *C. krusei*, *C. lusitaniae*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis* y *C. tropicalis*.¹ *Candida albicans* es el agente causal más frecuente, como colonizador y responsable, de la mayor parte de los casos de vulvovaginitis candidiásica; sin embargo, en los últimos decenios se incrementó la incidencia de infecciones causadas por especies no *albicans*, principalmente *Candida glabrata*.^{2,3}

Anteriormente se conocía como *Torulopsis glabrata*, debido a la no producción de hifas y pseudohifas. Estudios posteriores de su ADN indicaron que realmente correspondía a la familia de *Candida*.

La mayor parte de los casos de vaginitis por especies de *Candida* no *albicans* se identifica cuando falla el tratamiento estándar, lo que lleva a la obtención de cultivos vaginales. Aunque se desconoce la frecuencia exacta, se reporta que 10 a 20% de las vulvovaginitis candidiásicas es causado por especies no *albicans*.^{2,3} La importancia clínica de las infecciones por *C. glabrata* se debe a su resistencia innata con azoles y su relación con vaginitis candidiásica de repetición.⁴

El objetivo de este estudio fue conocer la incidencia de especies de *Candida* no *albicans* en un grupo de pacientes de la consulta de ginecología.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo, comparativo y longitudinal en pacientes que acudieron a la consulta de ginecología. Se incluyeron mujeres adultas y con vida sexual activa, y se excluyó a las pacientes antes de la menarquia, en tratamiento local o sistémico para vaginitis, que estuvieran menstruando, embarazadas o con cáncer genital. Se seleccionaron 250 mujeres y se dividieron en tres grupos: 100 con síntomas de vaginitis, 100 sin síntomas (estudio citológico) y 50 pacientes referidas de la consulta de infertilidad. Las mujeres firmaron el consentimiento informado, donde aceptaron la obtención de muestras vaginales para su estudio microbiológico. También se realizó un interrogatorio y la exploración física.

Los exámenes microbiológicos consistieron en dos tomas para cultivo en medio de Stuart; se utilizaron cuatro hisopos (dos con muestra de cuello vaginal y dos con muestra de la pared y el fondo de saco vaginal) para la identificación de *Candida* sp. La identificación de la especie se realizó con el sistema de análisis de reacciones a sustratos API 20 C AUX (bioMerieux S.A.). Se registraron los datos clínicos de edad, antecedente de vaginitis de repetición (tres accesos hospitalarios o más, en un año, por vulvovaginitis) y diabetes mellitus. Para el estudio estadístico se utilizó el análisis de frecuencia y la prueba de la χ^2 .

RESULTADOS

Las pacientes con vaginitis tuvieron límite de edad de 18 a 52 años (media de 34.6). El estudio de la especie de *Candida* reveló 24 casos positivos, de los cuales 18 correspondieron a *C. glabrata* y 6 a *C. albicans*. El diagnóstico por examen en fresco, con solución de KOH, se estableció en 13 casos (54.1%). El antecedente de vaginitis de repetición fue positivo en 63 pacientes y en 15 (23.8%) se aisló *C. glabrata* y en 4 (6.3%) *C. albicans*.

En el grupo de mujeres asintomáticas, el límite de edad fue de 19 a 58 años (media de 37.09). Se registraron 21 casos positivos para *Candida*: 10 con *C. albicans*, 9 con *C. glabrata*, 1 con *C. famata* y 1 con *C. tropicalis*. El examen en fresco fue positivo en 9 (37%) casos. Diez pacientes mencionaron padecer vulvovaginitis de repetición, de las cuales se aislaron especies de *Candida* en tres casos: dos con *C. glabrata* y una con *C. albicans*.

En el grupo de la consulta de infertilidad, el límite de edad fue de 23 a 42 años (media de 31.8). Se reportaron 13 casos positivos para *Candida*: 6 a *C. albicans*, 6 a *C. glabrata* y 1 a *C. tropicalis*. El examen en fresco fue positivo en 5 (10%) casos. No hubo pacientes con vaginitis de repetición.

De las 58 cepas de *Candida* aisladas en este estudio, 36 (62.0%) correspondieron a *Candida* no *albicans* y 22 (37.9%) a *Candida albicans*. Las especies no *albicans* más frecuentes fueron *C. glabrata* (33), *C. tropicalis* (2) y *C. famata* (1). En 73 mujeres con antecedente de vaginitis de repetición, se aisló *C. albicans* y *C. glabrata* en cinco y 17 casos, respectivamente (0.001). El examen en fresco fue positivo en 27 (46.5%) de los 58 casos con especies de *Candida*.

DISCUSIÓN

Diferentes estudios mencionan un considerable aumento en la incidencia de la vaginitis micótica, lo que resulta en una de las primeras causas de vaginitis en la consulta médica. Se considera que *Candida albicans* es el principal agente responsable de este tipo de vaginitis; sin embargo, a través del tiempo ha disminuido en su frecuencia, pero han aumentado concomitantemente otras especies de *Candida* que también afectan al humano.⁵ De las cepas de *Candida* aisladas en este estudio,

24 fueron del grupo con vaginitis, 21 del grupo de pacientes asintomáticas y 13 del de infertilidad. La especie más frecuente fue *C. glabrata* en 33 (56.9%) pacientes, principalmente en el grupo de mujeres con vaginitis ($p < 0.001$). *C. albicans* se aisló en 22 (37.9%) casos, sin diferencia en los tres grupos. Las especies aisladas con menor frecuencia fueron *Candida tropicalis* y *Candida famata* (cuadro 1).

Cuadro 1. Cultivos positivos y especies de *Candida* en las pacientes de la consulta de ginecología

<i>Candida</i> sp	n	%
<i>C. glabrata</i>	33	56.8
<i>C. albicans</i>	22	37.9
<i>C. tropicalis</i>	2	3.44
<i>C. famata</i>	1	1.72
Total	58	100

En 1996 Horowitz reportó el incremento de las especies de *Candida* no *albicans* como responsable de los cuadros clínicos de vaginitis.² Este autor demostró una elevada incidencia, de 9.9 a 17.2%, desde 1988 hasta 1995. En el estudio actual se encontró un franco desplazamiento de *C. albicans* por *C. glabrata* (56%). Dicho resultado sobrepasa el de la mayor parte de los estudios, donde se reporta una prevalencia de *C. glabrata* de 10 a 20%.^{2,3} No se encontró explicación a la diferencia de nuestros resultados, aunque puede influir el número de estudios realizados. Spinillo y colaboradores estudiaron las características clínicas de *C. glabrata* en 86 pacientes, comparadas con 174 con cultivos negativos y 625 con cultivo positivo para *C. albicans*, y encontraron que dicha especie es más frecuente en mujeres de medio socioeconómico bajo y de menor educación.⁶ Estos hallazgos coinciden con nuestra población (cuadro 2), ya que muestran similares características (bajos recursos económicos, baja escolaridad, sin trabajo asalariado fijo y sin servicios de atención médica). Se necesitan más estudios para establecer esta tendencia.

La importancia clínica del predominio de especies no *albicans* se refleja en la resistencia de las cepas al tratamiento con azoles. Esto se relaciona con recurrencia de síntomas al suspender el tratamiento, y vulvovaginitis de repetición.⁷ Sobel considera que la vaginitis se complica cuando existen factores predisponentes, como diabetes

Cuadro 2. Distribución de los cultivos positivos para *Candida* y sus especies

Grupo clínico	n	albicans	glabrata	famata	tropicalis
Vaginitis	100	6	18	-	-
Asintomáticas	100	10	9	1	1
Infertilidad	50	6	6	-	1
Total	250	22	33	1	2

mellitus no controlada u otros padecimiento inmunodepresores.⁵ Asimismo, la vaginitis causada por *C. glabrata* se reconoce como una forma complicada de la enfermedad. El antecedente de vaginitis de repetición fue positivo en los grupos de mujeres con vaginitis (63 casos) y asintomáticas (10 casos). En el primero, *C. glabrata* fue significativamente mayor ($p < 0.001$), mientras que en el segundo no hubo diferencia (cuadro 3).

Cuadro 3. Relación entre *Candida albicans* y *Candida glabrata* aisladas en 73 pacientes con vaginitis de repetición (100 mujeres con vaginitis y 100 asintomáticas) ($p < 0.001$)

Grupo clínico	Vaginitis de repetición	Candida albicans	Candida glabrata	p
Vaginitis	63	4	15	< 0.001
Asintomáticas	10	1	2	NS
Total	73	5	17	< 0.001

Poco se sabe de la defensa del huésped contra *C. glabrata*. Estudios recientes demuestran que la inmunidad mediada por células T forma el principal mecanismo del huésped contra la infección mucosa por *C. albicans*. Aparentemente, las células T son más importantes en la respuesta local, en comparación con la sistémica, contra la infección por *C. albicans*, pues inhiben la reproducción de las hifas.^{8,9} Aunque no se ha comprobado el tipo de inmunidad protectora contra *C. glabrata*, su mayor incidencia en pacientes con cáncer, infecciones sistémicas, receptores de trasplantes y pacientes con VIH, en quienes la función de las células T está alterada, sugiere que dichas células pueden ser importantes para proteger algunos tejidos contra la infección.¹⁰ No se ha comprobado el aumento en el número de infecciones por *C. glabrata* en pacientes con deficiencia de células B, lo que indica que los anticuerpos no tienen una función protectora contra esta especie.^{11,12}

Otro problema común en las pacientes infectadas con especies de *Candida* no *albicans* se relaciona con la dificultad de establecer el diagnóstico, ya que el cuadro clínico y el examen físico no muestran diferencias entre éstas y *C. albicans*. El estudio microscópico en fresco (secreción vaginal con solución de KOH al 10%) muestra elevada incidencia de resultados falsos negativos, debido al criterio diagnóstico de observar hifas en *Candida albicans*. Lo que no tiene valor ante especies como *C. glabrata*, que sólo forman grupos aislados de blastoconidias. En este estudio, el diagnóstico de *Candida* mediante muestras vaginales en fresco fue positivo en 27 (46.1%) de los 58 casos.

Se considera que el aumento de vaginitis causada por especies no *albicans* es un reflejo del tratamiento a corto plazo con azoles tópicos y orales.¹³ Otra teoría incluye la autoprescripción y abuso de agentes antimicóticos.¹⁴ Algunos autores indican que las infecciones producidas por *C. glabrata* aparecen como agentes de importancia en las infecciones vaginales de mujeres que reciben tratamiento a largo plazo con fluconazol.¹⁵⁻¹⁸

La prescripción inadecuada de antimicóticos ha disminuido la incidencia de *Candida albicans* (pues es más sensible al tratamiento médico), pero ha hecho resistentes a *C. glabrata*, en primer lugar y a *C. famata*, *C. tropicalis* y *C. parapsilosis*.

Como *C. glabrata* es resistente al tratamiento con azoles, en 1997 Sobel reportó que el tratamiento local con ácido bórico (600 mg), en cápsulas de gelatina aplicadas por vía intravaginal durante 14 días, muestra eficacia similar que el itraconazol oral.¹⁹ Este tratamiento se recomienda para pacientes con resistencia al antimicótico convencional (recaídas al terminar el tratamiento o recurrencias, varias veces al año), como alternativa sencilla y eficaz.

Además de la automedicación, los médicos somos corresponsables del aumento de la frecuencia de especies de *Candida* no *albicans*, al promover el tratamiento empírico, con base en síntomas clínicos y sin un diagnóstico preciso. El tratamiento de las vaginitis debe comprender, como norma habitual, la revisión clínica de la vulva y vagina, determinación del pH y examen microscópico en fresco de la secreción vaginal (solución salina y KOH al 10%). En los casos de recidivas frecuentes se recomiendan

estudios microbiológicos específicos para indicar el tratamiento más adecuado.

CONCLUSIONES

Candida albicans se considera el principal agente de vaginitis micótica; sin embargo, se han reportado otras especies de *Candida*. En este trabajo revisamos 250 pacientes: 100 con síntomas de vaginitis, 100 asintomáticas y 50 que acudieron a la consulta de infertilidad. Se obtuvieron dos muestras para cultivo en medio de Saboreaud y en los casos positivos se hizo la identificación de las especies de *Candida* mediante el análisis de reacciones a sustratos API 20 C AUX (bioMerieux S.A.). Se registraron 58 casos positivos para *Candida*; las especies más frecuentes fueron *C. glabrata* (56.8%) y *C. albicans* (37.9%). La incidencia fue mayor en las mujeres con vaginitis de repetición ($p < 0.001$). El examen en fresco fue positivo sólo en 46% de los casos. Se demostró un mayor predominio de especies de *Candida* no *albicans*. Debe evitarse la automedicación y el tratamiento médico empírico.

REFERENCIAS

1. Bonifaz A. Micología médica básica. 2ª ed. México: Méndez editores, 2002;pp:301-27.
2. Horowitz BJ. Mycotic vulvovaginitis: a broad overview. Am J Obstet Gynecol 1991;165:1188-92.
3. Nguyen MH, Peacock JE, Morris AJ, Tanner DC, et al. The changing face of candidemia: emergence of non-*Candida albicans* species and antifungal resistance. Am J Med. 1996;100:617-23.
4. Fidel PL, Vazquez JA, Sobel JD. *Candida glabrata*: review of epidemiology, pathogenesis, and clinical disease with comparison to *Candida albicans*. Clin Microbiol Rev 1999;12:80-96.
5. Sobel JD, Faro S, Force RW, Foxman B, et al. Vulvovaginal candidiasis: epidemiologic, diagnostic, and therapeutic considerations. Am J Obstet Gynecol 1998;178:203-11.
6. Spinillo A, Capuzzo E, Egbe TO, Incola S, Piáis G. Torulopsis *glabrata* vaginitis. Obstet Gynecol 1995;85:993-8.
7. Lynch ME, Sobel JD, Fidel PL. Role of antifungal drug resistance in the pathogenesis of recurrent vulvovaginal candidiasis. J Med Vet Mycol 1996;34:337-9.
8. Rogers TJ, Balish E. Immunity to *Candida albicans*. Microbiol Rev 1980;44:660-82.
9. Fidel PL, Lynch ME, Sobel JD. *Candida*-specific cell-mediated immunity is demonstrable in mice with experimental vaginal candidiasis. Infect Immun 1993;61:1990-5.
10. Sangeorzan JA, Bradley SF, He X, Zarins LT, et al. Epidemiology of oral candidiasis in HIV infected patients: colonization, infection, treatment, and emergence of fluconazole resistance.

- Am J Med 1994;97:339-46.
11. Mathur S, Koistinen GV, Horger EO, Mahvi TA, Fundenberg HH. Humoral immunity in vaginal candidiasis. Infect Immun 1977;15:287-94 .
12. Mendling W, Koldovsky U. Immunological investigations in vaginal mycoses. Mycoses 1996;39:177-83.
13. Geiger AM, Foxman B, Sobel JD. Chronic vulvovaginal candidiasis: characteristics of women with *Candida albicans*, *C glabrata* and no *Candida*. Genitourin Med 1995;71:304-7.
14. Ferris DG, Nyirjesy P, Sobel JD, Soper D, et al. Over-the-counter antifungal drug misuse associated with patient-diagnosed vulvovaginal candidiasis. Obstet Gynecol 2002;99:419-25.
15. Fox R, Neal KR, Leen CL, Ellis ME, Mandal BK. Fluconazole resistant *Candida* in AIDS. J Infect 1991;22:201-4.
16. Wingard JR, Merz WG, Rinaldi MG, Millar CB, et al. Association of *Torulopsis glabrata* infections with fluconazole prophylaxis in neutropenic bone marrow transplant patients. Antimicrob Agents Chemother 1993;37:1847-9.
17. Hitchcock CA, Pye GW, Troke PF, Johnson EM, Warnock DW. Fluconazole resistance in *Candida glabrata*. Antimicrob Agents Chemoter 1993;37:1962-5.
18. Warnock DW, Burke J, Cope NJ, Jonhson EM, et al. Fluconazole resistance in *Candida glabrata*. Lancet 1988;2:1310.
19. Sobel JD, Chaim W. Treatment of *Torulopsis glabrata* vaginitis: retrospective review of boric acid therapy. Clin Infect Dis 1997;24:649-52.