

Caracterización de *Candida* spp. aisladas a partir de urocultivos en la ciudad de Medellín

Clara M. Duque^{1,2,*}, Diana Marcela Sanchez^{1,3}, Angela Gaviria^{1,4}, Alexandra Vallejo Acosta⁵, Beatriz Gómez⁶
Oscar Mauricio Gómez^{7,8}, Alvaro Rua Giraldo^{7,9}, Orville Hernández^{7,10}

Resumen

Candida spp. es un agente etiológico importante en infecciones del tracto urinario, principalmente en población con terapia antimicótica de amplio espectro y con catéteres urinarios. *Candida albicans* es la especie más frecuente, pero otras especies han surgido como patógenos emergentes. En este trabajo se recolectaron aislamientos de *Candida* spp. de urocultivos de pacientes que consultaron en Dinámica IPS entre enero 2016 y noviembre 2017. Para estimar la frecuencia de las especies y observar los patrones de sensibilidad, se realizó la identificación fenotípica y su perfil de sensibilidad con el sistema comercial Vitek 2® (BioMérieux, Inc.), adicionalmente se evaluaron mediante análisis de la secuencia y filogenética ITS1-5.8S-ITS2. En el estudio se incluyeron 78 aislamientos de *Candida* spp. Las frecuencias de especies de *Candida* identificadas empleando las herramientas moleculares fueron: *C. albicans* (38,5%), *C. tropicalis* (23,1%), *C. glabrata* (21,8%), *C. parapsilosis* (10,3%), *C. metapsilosis* y *C. krusei* (2,5%) y *C. guilliermondii* (1,3%). La identificación por métodos moleculares y por el sistema Vitek 2 fue: *C. albicans* (93,3%), *C. glabrata* (94,1%), *C. tropicalis* (83,3%), *C. parapsilosis* (75%) *C. guilliermondii* y *C. krusei* (100%). La sensibilidad de todos los aislamientos al fluconazol fue 93,6%.

Palabras claves: *Candida*; infección tracto urinario; Colombia; filogenia; resistencia antimicóticos

Characterization of *Candida* spp isolated from urine cultures of Medellín

Abstract

Candida spp is an important etiologic agent in urinary tract infections, mainly in patients in broad-spectrum antifungal therapy, with urinary catheters. *Candida albicans* is the most frequent specie; but other species have arised as emerging pathogens. In this study, isolates of *Candida* spp. of urine cultures from patients who consulted in Dinámica IPS between January 2016 and November 2017 were evaluated. To estimate the frequency of the species and to observe the sensitivity patterns, the phenotypic identification and its sensitivity profile was performed employed the Vitek 2® commercial system. (BioMérieux, Inc) In addition the isolates were evaluated by sequence analysis and phylogenetics ITS1-5.8S-ITS2. This study included 78 isolates of *Candida* spp. The frequencies of *Candida* species identified using the molecular tools were: *C. albicans* (38.5%), *C. tropicalis* (23.1%), *C. glabrata* (21.8%), *C. parapsilosis* (10.3%), *C. guilliermondii* (1.3%) and *C. metapsilosis* and *C. krusei* (2.5%). The identification by molecular methods and by Vitek 2 system were: *C. albicans* (93.3%), for *C. glabrata* (94.1%), *C. tropicalis* (83.3%), *C. parapsilosis* (75%) and 100% for *C. guilliermondii* and *C. krusei*. fluconazole sensitivity of all isolates was 93.6%

Key words: *Candida*; urinary tract infection; Colombia; phylogeny; resistance

Introducción

Las infecciones del tracto urinario (ITU) son frecuentes, tanto en el ambiente hospitalario como en el comunitario. ¹Los bacilos Gram negativos se consideran los principales patógenos urinarios, seguidos de cocos Gram positivos; no obstante, se ha encontrado un incremento reciente en las infecciones por *Candida* spp, este hallazgo se ha atribuido a varios factores entre los cuales se incluye la estancia hospitalaria prolongada, el uso de catéteres, el uso indiscriminado de antibióticos y la colonización vaginal.

En el paciente hospitalizado con infección urinaria complicada, sonda urinaria y antibioticoterapia previa, *Candida* spp. es un patógeno frecuente. El diagnóstico de las infecciones urinarias por *Candida* spp. es muy importante, ya que la presencia de esta en la orina puede ser el primer signo de infección sistémica según Voss y col² y Gonzales-Pedraza y col.³

Un factor de riesgo importante para el desarrollo de infecciones urinarias por *Candida* spp. es la diabetes, presentándose entre el 10 y 15% en este tipo de pacientes⁴; otros factores de riesgo son la edad avanzada, la enfermedad genitourinaria

1 Institución Universitaria Colegio Mayor de Antioquia. Grupo Investigación Biociencias.

2 <https://orcid.org/0000-0001-6000-4204>

3 <https://orcid.org/0000-0001-7552-6785>

4 <https://orcid.org/0000-0001-8962-7966>

5 Estudiante maestría Microbiología Clínica USB Cartagena e Institución Universitaria Colegio Mayor de Antioquia. <https://orcid.org/0000-0001-9943-6143>

6 Dinámica IPS. <https://orcid.org/0000-0001-8263-0708>

7 Grupo de Biología Celular y Molecular UdeA-CIB.

8 <https://orcid.org/0000-0003-1714-9672>

9 <https://orcid.org/0000-0001-7750-2461>

10 Grupo de Investigación MICROBA. Escuela de Microbiología - Universidad de Antioquia. <https://orcid.org/0000-0002-8616-115X>

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: clara.duque@colmayor.edu.co

Institucion Universitaria Colegio Mayor de Antioquia. Carrera 78 No. 65-46 Medellín - Antioquia. 050034 Colombia

Recibido: 17/09/2019; Aceptado: 04/04/2020

Cómo citar este artículo: C.M. Duque, et al. Caracterización de *candida* spp. Aisladas a partir de urocultivos en la ciudad de Medellín. Infectio 2020; 24(4): 217-223

<http://dx.doi.org/10.22354/in.v24i4.879>

de base, el uso de catéteres o sondas vesicales y las inmunosupresiones, donde las más frecuentes son las malignidades hematológicas y renales.^{4,5}

Teniendo en cuenta la epidemiología, se observa que la especie aislada con mayor frecuencia a partir de muestras de orina es *Candida albicans*. Sin embargo, en diversos estudios se ha documentado que múltiples especies de este género como *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis*, *Candida krusei* y *Candida tropicalis*, están presentando frecuencias de aislamiento importantes, con variación en los perfiles de sensibilidad entre estas especies, lo cual es importante para la instauración de un tratamiento adecuado.⁴⁻⁷ En la actualidad, debido al diferente patrón y grado de sensibilidad de las distintas especies de *Candida* y al aumento del índice de resistencias a los antimicóticos registrado, es mandatoria la identificación a nivel de especie en las levaduras aisladas de muestras clínicas que procedan de sitios estériles, de biopsias o de sangre. También se sugiere identificar las recuperadas de muestras genitales, y se excluyen las de origen respiratorio como esputos y lavados broncoalveolares debido a que su presencia puede deberse a la infección o colonización orofaríngea.

Actualmente, cuando el agente causal es *C. albicans*, el antimicótico de elección es fluconazol (FCZ). Para las otras especies del género, se sugieren otros azoles como voriconazol (VCZ), itraconazol (ITZ), anfotericina B (AmB) y flucitosina.^{2,5} Sin embargo, en un estudio realizado en 2016 por Toney col.⁶ hallaron 6% de *C. albicans* resistente aFCZ, y para las especies *C. no-albicans* 27% de resistencia aFCZ, 73% a ITZy 25% aVCZ.

Por lo anterior, en este estudio se evaluaron mediante identificación fenotípica y análisis de las secuencia y filogenética ITS1-5.8S-ITS2 los aislamientos de *Candida* spp. recuperados de urocultivos de pacientes en la ciudad de Medellín, esto con el fin de estimar la frecuencia de cada una de las especies aisladas y observar los patrones de sensibilidad existentes en la población, junto con las condiciones del paciente (sexo, edad, uso de sonda vesical y estancia en hospitalización).

Materiales y métodos

Aislamientos de *Candida* spp.

Se realizó un estudio descriptivo de corte transversal. Mediante un muestreo no probabilístico a conveniencia; se recolectaron 78 aislamientos de *Candida* spp. provenientes de urocultivos de pacientes que consultaron en varias sedes de Dinámica IPS Medellín (Industriales, Clínica las Vegas, Clínica Bolivariana entre otros), entre enero 2016 y noviembre 2017. Como criterios de inclusión se tuvo en cuenta los pacientes que tuvieron disponibilidad de información para las variables edad, sexo, uso de sonda vesical, recuento de levaduras igual o mayor a 100.000 UFC/mL, identificación fenotípica de la especie de *Candida* spp. aislada y su perfil de sensibilidad.

Identificación fenotípica.

La identificación de las especies y su perfil de sensibilidad se confirmaron con el sistema comercial Vitek 2® (BioMérieux, Inc.), el cual permite identificar un gran número de microorganismos a través de la medición de su actividad metabólica en diversos sustratos. En el presente trabajo, la identificación de las especies de *Candida* se realizó mediante la tarjeta YST (BioMérieux, Inc.) y para la determinación de sensibilidad se empleó la tarjeta AST (BioMérieux, Inc.) (AST-YS08 Lote: 2430716103), siguiendo las instrucciones del fabricante y estableciendo como puntos de corte los criterios del CLSI M27-S4 (2012). Si bien las equinocandinas no se incluyen dentro de los antimicóticos de primera línea para el tratamiento de las infecciones del tracto genitourinario por especies de *Candida*, en este estudio se presentan los resultados por estar disponibles en las tarjetas empleadas, no se incluyó la Anfotericina B entre los antimicóticos evaluados. Únicamente los aislamientos que presentaron baja discriminación en la identificación fueron confirmados por el método comercial semiautomatizado API 20C AUX® (BioMérieux, Inc.), siguiendo las instrucciones del fabricante. El CHROMagar, un método para identificación preliminar de especies de *Candida*, no fue empleado en este estudio por sus limitaciones en la tipificación de especies no frecuentes.

Extracción de ADN.

El ADN total fue purificado a partir de las levaduras con el juego de reactivos DNeasy® Blood & Tissue Kit (QIAGEN) siguiendo las instrucciones del fabricante. La calidad del ADN purificado fue evaluada en un Nanodrop 2000 (Thermo Scientific).

Amplificación y secuenciación.

La región ITS1-5.8S-ITS2 se amplificó por PCR utilizando los iniciadores ITS1 e ITS4⁷, en termociclador T100™ (BIO-RAD). La reacción se hizo en un volumen final de 50 µL, conteniendo 3 mM MgCl₂, 0.5 µM de cada cebador, 1 U de Taq DNA polimerasa (ThermoScientific), 0.5 µM de dNTPs y 30 ng de DNA genómico. Los parámetros para el corrido de la PCR fueron: desnaturalización inicial a 94°C por 5 min, 35 ciclos de 94°C por 5 min, 60°C por 1 min, 72°C por 15 min y una extensión final de 72°C por 5 min. Para confirmar la amplificación se hizo una electroforesis en geles de agarosa al 1% con 10 µL del producto de PCR en presencia de GelRed 1X (Biotium). Los productos de PCR (20 µL de cada uno) fueron enviados a secuenciar por el método de Sanger (Macrogen, Korea) y se obtuvieron las secuencias de las dos cadenas de ADN.

Análisis de secuencia y filogenética.

Los electroferogramas se cargaron en el programa Geneious (Biomatter), donde fueron alineados para su control de calidad y la obtención de la secuencia consenso. Para la identificación molecular de los aislamientos, con las secuencias consenso se hizo una búsqueda Blastn en las bases de datos nr y ref_RNA del NCBI. Para la reconstrucción filogenética se hizo un alineamiento con MAFFT de las secuencias del marcador ITS, utilizando algunos aislamientos de referencia de *Candida* spp. y *Schizosaccharomyces pombe* BY 10 como gru-

po externo. Los alineamientos fueron cargados en Geneious donde se hicieron ajustes manuales. El programa IQtree fue utilizado para escoger el mejor modelo evolutivo y hacer la reconstrucción filogenética por máxima verosimilitud (ML). El soporte estadístico de las ramas se hizo con un ultrafast-bootstrap de 10.000 réplicas y el árbol filogenético fue visualizado utilizando el programa TreeGraph2.

Análisis estadístico.

Se creó una base de datos en el programa Excel y con SPSS v 23 se realizaron los análisis estadísticos. Para evaluar el supuesto de normalidad se utilizó el test Shapiro-Wilk. Para las variables sexo, uso de sonda vesical, identificación fenotípica y perfil de sensibilidad, se halló frecuencia relativa y absoluta y para la variable edad, mediana y rango. Posteriormente, se realizó la prueba de chi-cuadrado de independencia con el fin de determinar posibles relaciones con la especie de *Candida* aislada, el perfil de sensibilidad y las condiciones del paciente.

Consideraciones éticas.

De acuerdo con la resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia, esta investigación se considera sin riesgo ya que no hay ninguna intervención sobre el paciente, por lo que no fue necesario realizar consentimiento informado. Se contó con el permiso institucional y se garantizó la confidencialidad de la información.

Resultados

Aspectos epidemiológicos de los aislamientos de *Candida* spp.

Dentro del estudio se analizaron 78 aislamientos de *Candida* spp. provenientes de urocultivos (recuento igual o mayor a 100.000 UFC/ml), pertenecientes a 78 pacientes de la ciudad de Medellín, entre los 0 y los 93 años; con una mediana de edad de 67 [0,5-93] años. De estos, el 69,2 % (54) eran mujeres, y el 30,8 % (24) hombres la población hospitalizada fue de 51,3% (40), de los cuales el 33,4% (26) presentaban sonda vesical. En el 33,4% (26) de los pacientes se conoció que presentaron enfermedad de base (26). (Tabla 1). Las enfermedades de base fueron: ITU 29%, seguida de cancer, diabetes, peritonitis, enfermedades hematológicas, cirugías con 12% cada una de ellas y con un 6% neumonía y ulcera de piel. Las frecuencias de *Candida* spp. a nivel de especie identificadas con las herramientas moleculares descritas fueron: 38,5% (30 aislamientos) correspondieron a *C. albicans*, 23,1% (18) a *C. tropicalis*, 21,8% (17) a *C. glabrata*, 10,3% (8) a *C. parapsilosis*, 2,5% (2) a *C. metapsilosis*, 2,5% (2) a *C. krusei* y 1,3% (1) a *C. guilliermondii*. En los pacientes hospitalizados las frecuencias de *Candida* spp. fueron *C. albicans* 30% y *C. no-albicans* 70%; a nivel de especie *C. albicans* y *C. glabrata* 30% cada una, *C. tropicalis* 25%, *C. parapsilosis* 12,5% y *C. krusei* 2,5%, mientras que para los pacientes ambulatorios la distribución fue *C. albicans* 47,4% y *C. albicans* 52,6 % (Tabla 2).

En cuanto al perfil de sensibilidad a los antimicóticos, la mayoría de aislamientos presentaron sensibilidad a fluconazol

Tabla 1.

Variable	Sexo Femenino		Hospitalizado		Enfermedad de base		Uso de sonda	
	No	%	No	%	No	%	No	%
Si	54	69,2	40	21,3	26	33,3	26	33,3
No	24	30,8	38	48,7	52	66,7	52	66,7
Total	78	100	78	100	78	100	78	100

(93,6%), la resistencia encontrada fue de 3,8 % (3 aislamientos) y la sensibilidad intermedia se presentó en 2,6% (2 aislamientos). El 97,4 % del total de aislamientos presentaron sensibilidad al voriconazol, mientras que un aislamiento de *C. glabrata* fue resistente y uno de *C. tropicalis* presentó sensibilidad intermedia. La sensibilidad para caspofungina y micafungina fue del 100% (Tabla 3).

A nivel de especie, todos los aislamientos de *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. guilliermondii* y *C. metapsilosis* fueron sensibles a los cuatro antimicóticos evaluados. Para *C. tropicalis* el perfil de sensibilidad para FCZ y VRZ fue del 94,4% (17) y 100% para caspofungina y micafungina. *C. glabrata* fue resistente a FCZ y VRZ con un 5,9% cada uno y 100% sensible para caspofungina y micafungina. *C. krusei* presentó una resistencia del 100% al fluconazol y sensibilidad de 100% para voriconazol y caspofungina (Tabla 3)

Reconstrucción filogenética.

Los aislamientos de *Candida* spp. se agruparon con sus respectivas cepas de referencia en el árbol filogenético inferido a partir del marcador ITS. En la filogenia las cepas de referencia de *C. guilliermondii* y *C. krusei* aparecen con el nombre del sinanamorfo con el que fueron reportadas en las bases de datos. La especie *C. tropicalis* mostró una posición basal en la filogenia. La especie *C. albicans* se agrupó en un clado con *C. krusei*; a pesar de que *C. albicans* tiene el mayor número de aislamientos se observó baja variabilidad intraespecífica. En los aislamientos del complejo *C. parapsilosis* (*C. parapsilosis*, *C. orthopsilosis* y *C. metapsilosis*) se observó la mayor variabilidad genética, donde se soportó la monofilia

Tabla 2.

Especie	Hospitalizados		Ambulatorios		Total	
	No	%	No	%	No	%
<i>C. albicans</i>	12	30	18	47,4	30	38,5
<i>C. glabrata</i>	12	30	5	13,2	17	21,8
<i>C. tropicalis</i>	10	25	8	21,1	18	23,1
<i>C. parapsilosos</i>	5	12,5	3	7,9	8	10,3
<i>C. krusei</i>	1	2,5	1	2,6	2	2,5
<i>C. metapsilosis</i>	0	0	2	5,3	2	2,5
<i>C. guilliermondii</i>	0	0	1	2,6	1	1,3
Total	40	100	38	100	78	100

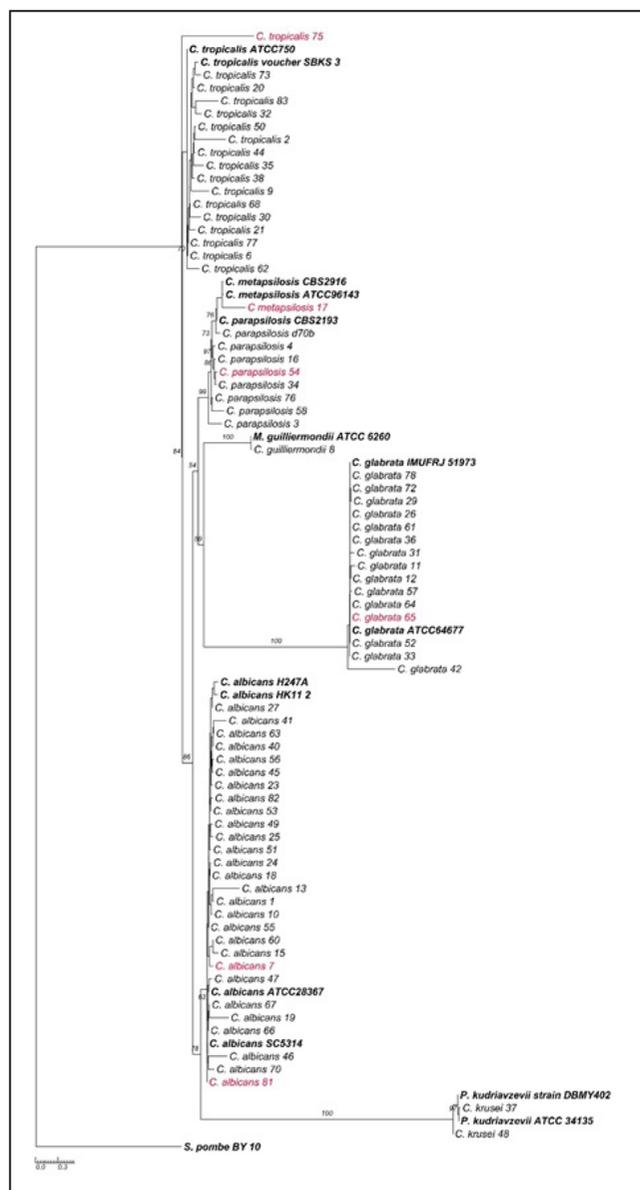


Figura 1. Árbol filogenético de 78 especies de *Candida* aisladas en el laboratorio de Dinámica de la ciudad de Medellín entre 2016 y 2017, basado en secuencias de ITS.

(>70% de *ultrafastbootrap*) en 4 grupos de *C. parapsilosis*: un primer grupo basal conformado por los aislamientos *C. parapsilosis* 3, 58 y 76; un segundo grupo en el que se encuentran *C. parapsilosis* 4, 16 y 54; un tercer grupo constituido por las cepas de referencia *C. parapsilosis* CBS 2193 y *C. parapsilosis* d40b; y finalmente un grupo conformado por los aislamientos de *C. metapsilosis*, como una especie que divergió recientemente. Los aislamientos de *C. glabrata* y *C. guilliermondii* se muestran como especies hermanas que tienen como grupo externo a *C. parapsilosis* (Figura 1).

Comparación de métodos de identificación fenotípica y molecular.

De los 30 aislamientos identificados como *C. albicans* por métodos moleculares se observó concordancia con el fenotipo en 28 de ellos (93,3%), los dos restantes fueron identifica-

dos como *C. guilliermondii* y *C. lusitaniae*. De los 17 aislamientos identificados como *C. glabrata* por métodos moleculares hubo concordancia con el fenotipo en 16 de ellos (94,1 %), el otro aislamiento fue identificado como *C. albicans*. De los 18 aislamientos identificados como *C. tropicalis* por métodos moleculares se observó concordancia con el fenotipo en 15 de ellos (83,3%), los 3 aislamientos restantes fueron identificados como *C. albicans*. De los 8 aislamientos identificados por métodos moleculares como *C. parapsilosis* se observó concordancia con el fenotipo en de ellos 6 (75%). De los 2 aislamientos identificados por métodos moleculares como *C. metapsilosis* no se observó concordancia en ninguno de ellos, un aislamiento fue identificado como *Debaryomyces hansenii* (*Candida famata*) y el otro como *C. parapsilosis*. La concordancia en la identificación por ambos métodos fue del 100% para *C. guilliermondii* y *C. krusei* (Tabla 4).

Discusión

En este estudio, en un periodo de 22 meses, se lograron obtener 78 aislamientos de *Candida* spp. lo que demuestra la frecuencia significativa que tienen las infecciones de tracto urinario por este agente en la ciudad de Medellín.

Entre los datos demográficos, la mayoría de aislamientos provenían de mujeres (67,9%), esto es consistente con lo reportado por Falahti et al. (2016)⁸ quien realizó un estudio similar con pacientes diabéticos, con lo informado por Alfouzan y col. (2017)⁹ y Toney col. (2016)⁶ quienes encontraron que el sexo femenino es un factor de riesgo para desarrollar infecciones del tracto urinario por *Candida* spp.

En cuanto a la edad, los datos fueron muy variables, encontrándose una mediana de edad de 67,9 años y un rango amplio de 6 meses a 93 años, lo cual es similar a lo reportado por Gabardiy col. (2016)¹⁰, en su estudio encontró que la población estudiada tenía una media de edad de 60 años y consideró que la edad es otro factor de riesgo asociado a infección urinaria por *Candida* spp.

En nuestro análisis observamos que el 48,7 % de los pacientes fueron atendidos por consulta externa, y de estos, el 90% no usaban sonda vesical; en ellos el aislamiento en cultivo de *C. albicans* fue 47.3%. y *C. no-albicans* 52,7%. La diabetes es considerada un factor de riesgo para el desarrollo de infecciones urinarias por *Candida*^{11,12}, no obstante, en la población incluida en este estudio únicamente en dos pacientes se conoció que eran diabéticos, por lo que no es posible descartar que esta patología haya afectado a otros de los participantes.

Con respecto a la población hospitalizada (51,28%) las especies más frecuentemente recuperadas de urocultivos fueron *C. no-albicans* con el 70%, superior a la frecuencia encontrada por Jacobsy col. (2017)¹³, en dicho estudio realizado en muestras de orina de pacientes hospitalizados, el 54,4% de aislamientos correspondieron a especies no-albicans.

Tabla 3.

Especies	Perfil de sensibilidad											
	Fluconazol			Voriconazol			Caspofungina			Micafungina		Total
	S (%)	SDD (%)	R (%)	S (%)	I (%)	R (%)	S (%)	I (%)	R (%)	S (%)	N.I	
<i>C. Albicans</i>	30 (100)	-	-	30 (100)	-	-	30 (100)	-	-	23 (76,6)	7 (23,3)	30
Especies <i>C. no-albicans</i>												
<i>C. tropicalis</i>	17 (94,4)	1 (5,6)	-	17 (94,4)	1 (5,6)	-	18 (100)	-	-	9 (50)	9 (50)	18
<i>C. glabrata</i>	15 (88,2)	1 (5,9)	1 (5,9)	16 (94,1)	-	1 (5,9)	17 (100)	-	-	9 (52,9)	8 (47,1)	17
<i>C. parapsilosis</i>	8 (100)	-	-	8 (100)	-	-	8 (100)	-	-	7 (87,5)	1 (12,5)	8
<i>C. guilliermondii</i>	1 (100)	-	-	1 (100)	-	-	1 (100)	-	-	1 (100)	-	1
<i>C. metapsilosis</i>	2 (100)	-	-	2 (100)	-	-	2 (100)	-	-	2 (100)	-	2
<i>C. krusei</i>	-	-	2 (100)	2 (100)	-	-	2 (100)	-	-	1 (50)	1 (50)	2
TOTAL	73 (93,5)	2 (2,6)	3 (3,9)	76 (97,4)	1 (1,3)	1 (1,3)	78 (100)	-	-	52 (66,6)	26 (33,4)	78 (100)

S. Sensible. I. Sensibilidad intermedia. SDD. Sensible Dosis Dependiente. R. Resistente. N.I. No Informa.

*Los puntos de corte utilizados son los sugeridos por el CLSI M27-S4 82012)

Al comparar las especies aisladas, se obtuvo que *C. albicans* fue la más frecuente con un 38,5%, seguida por *C. tropicalis* (23,1%) y *C. glabrata* (21,8%), estos resultados son similares a un estudio español de García y col. (2015)¹⁴ quienes incluyeron 266 urocultivos positivos para *Candida* spp., en este estudio la identificación de especie fue realizada mediante el sistema ID32C® (BioMérieux, Francia), los autores encontraron una frecuencia de 9% de aislamientos de *C. albicans*, seguido por *C. glabrata* (19,5%) y *C. tropicalis* (17,7%).

La frecuencia del 47,5% para la especie *C. albicans* es similar al reportado por Esmailzadeh y col. (2017)¹¹, quienes realizaron su estudio en una población de diabéticos tipo 2 y para la identificación emplearon el MALDI-TOF. En cuanto a las especies *C. no-albicans*, nuestros resultados de *C. krusei* (2,6 %) se asemejan al 5% reportado por estos mismos autores, sin embargo, nuestro hallazgo de 21,8% de *C. glabrata* difiere del 37,5% encontrado en la población de diabéticos, lo que pudo deberse al tamaño de la muestra y la población estudiada. Recientes estudios reportan una incidencia de 43,8% de la especie multiresistente *C. auris* en ITU¹⁵, en nuestro estudio no se encontró ningún aislamiento compatible con esta especie. Sin embargo es importante considerar que esta especie podría estar involucrada como agente causal de ITU en nuestra población dado el incremento del número de pacientes inmunosuprimidos y la colonización en ambientes hospitalarios.

En cuanto al perfil de sensibilidad, el 100% de los aislamientos de *C. albicans* fueron sensibles a fluconazol (FCZ), lo cual es cercano a lo observado por Tonery y col. (2016)⁶, el 93% de los aislamientos de *C. albicans* provenientes de muestras de orina fueron sensibles a este antimicótico, 1,4% presentaron sensibilidad intermedia y 5,8% fueron resistentes. En

un estudio realizado en Colombia por Zuluaga (2010)¹⁶ con aislamientos de *Candida* spp. en muestras estériles también expone la alta sensibilidad de *C. albicans* al FCZ (95,2%) lo que demuestra que este antimicótico sigue siendo una buena alternativa de tratamiento.

La resistencia a FCZ presentada por las especies *C. glabrata* (5,9%) y *C. krusei* (100%), se asemeja con la reportada por Ozhaky y col. (2012)¹⁷ en estudio realizado en Turquía en pacientes hospitalizados que presentaban infección urinaria, en dicho estudio encontraron una resistencia del 12,5% para estas especies. En el presente estudio ningún aislamiento de *C. krusei* fue sensible al FCZ, lo cual corrobora la resistencia intrínseca del hongo a este antimicótico.

En la especie *C. glabrata* se ha descrito tanto resistencia adquirida (genes *CDR1* y *CDR2*, mutación en *ERG11*) como intrínseca.^{13,17,18} En este estudio el 88,2% de *C. glabrata* fueron sensibles a FCZ, 5,9% intermedias y 5,9% resistentes; además, es interesante que la cepa resistente a FCZ, también fue resistente a voriconazol (VCZ), posiblemente por la expresión concomitante de bombas de eflujo y mutación en el gen *ERG11* como lo explica Pfallery y col. (2012)¹⁸ Se debe tener en cuenta que el fluconazol no se recomienda como alternativa de tratamiento frente a *C. glabrata*.

Referente a la respuesta a VCZ, para todas las especies en nuestro estudio la sensibilidad fue del 93,5%, resultado que difiere del 72,7% descrito por Yashavanthy y col. (2013)¹⁹ quienes documentaron resistencia a este antimicótico en cepas de *C. albicans*, *C. tropicalis* y *C. krusei*. Estas diferencias se deben posiblemente al tamaño muestral (33 aislamientos) y que el 100% de la población estudiada por Yashavanth se encontraba hospitalizada.

Finalmente para caspofungina se observó una sensibilidad del 100% para todas las especies aisladas, difiriendo con lo reportado por Mahmoudabadiy col. (2015)²⁰ quienes reportaron una resistencia del 5% a caspofungina por *C. albicans* y *C. glabrata*. Con relación a la micafungina se dispuso de información en un 76.6% de *C. albicans* y en un 66.6% de las especies *C.no-albicans*, todos estos aislamientos fueron 100% sensibles.

En este estudio no fue posible establecer una clara relación entre los perfiles de sensibilidad a los antimicóticos y la distribución filogenética de los aislamientos de *Candida* spp. Esto se debe a que los mecanismos evolutivos por los cuales los aislamientos adquieren resistencia pueden ser diversos. Por ejemplo, los aislamientos de *C. krusei* tienen resistencia intrínseca al fluconazol, la cual puede deberse a mutaciones puntuales en la 14 α -esterol demetilasa que disminuyen la susceptibilidad de esta enzima al antifúngico²¹. Adicionalmente, las bombas de eflujo ABC1²² y la sobreexpresión del gen ERG 11 han sido mecanismos asociados a la resistencia de *C. krusei* al fluconazol²³. Interesantemente, en nuestra filogenia la especie *C. albicans*, la cual mostró un 100% de los aislamientos sensibles al fluconazol, tiene como especie hermana a *C. krusei* la cual presenta resistencia intrínseca a este fármaco. Sin embargo, han sido ampliamente reportados aislamientos de *C. albicans* con algunos de los tres mecanismos que expresa *C. krusei*. Esto sugiere que *C. krusei* evolucionó acumulando estos tres mecanismos de resistencia a fluconazol, mientras que *C. albicans* puede adquirir alguno de los tipos de resistencia de su especie hermana y la presión selectiva con los medicamentos pueden generar que se seleccionen poblaciones de *C. albicans* resistentes.

La concordancia en la identificación de *C. albicans* por Vitek2 y molecular en el presente estudio fue del 93,3% y *C. glabrata* 94,1%, menor que el 98,3 %, reportado por Ochiuzzi (2014).²⁴ Considerando el incremento en la resistencia antimicótica y la aparición de infecciones ocasionadas por especie no clásicas, así como la posibilidad de encontrar la especie multi-resistente *C. auris*, es importante considerar aplicar pruebas de sensibilidad a los aislamientos urinarios, principalmente cuando se evidencia falla en el tratamiento, aislamiento de especies no-albicans o sospecha de *C. auris*.

En conclusión, los aislamientos de *Candida* spp. fueron más frecuentes en los urocultivos de pacientes mayores de 50 años y en población femenina. Hubo una frecuencia muy importante en las especies *C.no-albicans* representando el 61,5% de las cepas, *C. albicans* presentó un 38,5%. Todos los aislamientos de *C. albicans* fueron sensibles a los cuatro antimicóticos evaluados, por otra parte, las especies *C.no-albicans* presentaron el 6,4% de resistencia a fluconazol y el 2,6% a voriconazol. Se evidencia la importancia de incrementar la población a través de un estudio multi-institucional para generar un tamizaje más amplio de las cepas que afectan a los pacientes de la ciudad de Medellín. Limitaciones del estudio fueron que los antifúngicos no se tamizaron con el

método de referencia para levaduras CLSI, sino con método automatizado, además no se tiene dato de la Anfotericina B.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que en este artículo no se hicieron experimentos con humanos o animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflictos de interés. Los autores declaran no tener conflictos de interés

Financiación. Los autores declaran no haber recibido ningún tipo de financiación

Referencias

- Caicedo PSC, M TM, D EM, Germán JW, I RI, P DM, et al. Etiología y resistencia bacteriana en infección de vías urinarias en el hospital universitario san jose de popayán, colombia entre enero y diciembre de 2008. *Urologíacolombiana*. 2009;18(3):5-13.
- Voss A, Meis JF, Hoogkamp-Korstanje JA. Fluconazole in the management of fungal urinary tract infections. *Infection*. 1994 Jul;22(4):247-51.
- González-Pedraza Avilés A, Luis Hernández R, Luna Avila J, Dávila Mendoza R, Ortiz Zaragoza C. [Urinary tract infection by *Candida* species]. *Aten Primaria*. 2006 Jul;38(3):147-53.
- Yismaw G, Asrat D, Woldeamanuel Y, Unakal C. Prevalence of candiduria in diabetic patients attending Gondar University Hospital, Gondar, Ethiopia. *Iran J Kidney Dis*. 2013 Mar;7(2):102-7.
- Rezai MS, Vaezi A, Fakhim H, Soleimani A, Mohammad Jafari H, Mohseni S, et al. Successful treatment with caspofungin of candiduria in a child with Wilms tumor; review of literature. *J Mycol Med*. 2017 Jun;27(2):261-5.
- Toner L, Papa N, Aliyu SH, Dev H, Lawrentschuk N, Al-Hayek S. *Candida* growth in urine cultures: a contemporary analysis of species and antifungal susceptibility profiles. *QJM*. 2016 May;109(5):325-9.
- White TJ, Bruns T, Lee S, Taylor J, Others. Amplification and direct sequencing of fungal ribosomal RNA genes for phylogenetics. PCR protocols: a guide to methods and applications. 1990;18(1):315-22.
- Falahati M, Farahyar S, Akhlaghi L, Mahmoudi S, Sabzian K, Yarahmadi M, et al. Characterization and identification of candiduria due to *Candida* species in diabetic patients. *Curr Med Mycol*. 2016 Sep;2(3):10-4.
- Alfouzan WA, Dhar R. Candiduria: Evidence-based approach to management, are we there yet? *J Mycol Med*. 2017 Sep;27(3):293-302.
- Gabardi S, Martin S, Sura M, Mohammed A, Golan Y. Micafungin treatment and eradication of candiduria among hospitalized patients. *Int Urol Nephrol*. 2016 Nov;48(11):1881-5.
- Esmailzadeh A, Zarrinfar H, Fata A, Sen T. High prevalence of candiduria due to non-albicans *Candida* species among diabetic patients: A matter of concern? *J Clin Lab Anal*. 2018 May;32(4):e22343.
- Gómez Quintero CH. *Candida* yeast's resistance to fluconazol. *Infect*. 2010;14:s172-80.
- Jacobs DM, Dilworth TJ, Beyda ND, Casapao AM, Bowers DR. Overtreatment of Asymptomatic Candiduria among Hospitalized Patients: a Multi-institutional Study. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2018 Jan;62(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.01464-17>
- García-Agudo L, Galán F, García-Martos P, Carranza R, Rodríguez-Iglesias M. [Utility of mass spectrometry in the microbiological diagnosis of candiduria]. *Rev Iberoam Micol*. 2016 Jan;33(1):58-9.

15. Al Maani A, Paul H, Al-Rashdi A, Wahaibi AA, Al-Jardani A, Al Abri AMA, et al. Ongoing Challenges with Healthcare-Associated *Candida auris* Outbreaks in Oman. *J Fungi (Basel)* [Internet]. 2019 Oct 23;5(4). Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/jof5040101>
16. Rodríguez AZ, de Bedout Gómez C, Restrepo CAA, Parra HH, Arteaga MA, Moreno ÁR, et al. Sensibilidad a fluconazol y voriconazol de especies de *Candida* aisladas de pacientes provenientes de unidades de cuidados intensivos en Medellín, Colombia (2001-2007) [Internet]. Vol. 27, *Revista Iberoamericana de Micología*. 2010. p. 125-9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.riam.2010.04.001>
17. Ozhak-Baysan B, Ogunc D, Colak D, Ongut G, Donmez L, Vural T, et al. Distribution and antifungal susceptibility of *Candida* species causing nosocomial candiduria. *Med Mycol*. 2012 Jul;50(5):529–32.
18. Ferrari S, Ischer F, Calabrese D, Posteraro B, Sanguinetti M, Fadda G, et al. Gain of function mutations in CgPDR1 of *Candida glabrata* not only mediate antifungal resistance but also enhance virulence. *PLoS Pathog*. 2009 Jan;5(1):e1000268.
19. Yashavanth R., Shiju M.P., Bhaskar U.A., Ronald R., Anita K.B. Candiduria: prevalence and trends in antifungal susceptibility in a tertiary care hospital of mangalore. *J Clin Diagn Res*. 2013 Nov;7(11):2459–61.
20. ZareiMahmoudabadi A, Rezaei-Matehkolaei A, Ghanavati F. The susceptibility patterns of *Candida* species isolated from urine samples to posaconazole and caspofungin. *Jundishapur J Microbiol*. 2015 Mar;8(3):e24298.
21. Orozco AS, Higginbotham LM, Hitchcock CA, Parkinson T, Falconer D, Ibrahim AS, et al. Mechanism of fluconazole resistance in *Candida krusei*. *Antimicrob Agents Chemother*. 1998 Oct;42(10):2645–9.
22. Lamping E, Ranchod A, Nakamura K, Tyndall JDA, Niimi K, Holmes AR, et al. Abc1p is a multidrug efflux transporter that tips the balance in favor of innate azole resistance in *Candida krusei*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009 Feb;53(2):354–69.
23. Tavakoli M, Zaini F, Kordbacheh M, Safara M, Raoofian R, Heidari M. Upregulation of the ERG11 gene in *Candida krusei* by azoles. *Daru*. 2010;18(4):276–80.
24. Ochiuzzi ME, Cataldi S, Guelfand L, Maldonado I, Arechavala A. Evaluación del sistema Vitek 2 para la identificación de las principales especies de levaduras del género *Candida*. *Revista Argentina de Microbiología*. 2014 Apr 1;46(2):107-10.