

CANDIDA GLABRATA: UN PATÓGENO EMERGENTE

CANDIDA GLABRATA: AN EMERGING PATHOGEN

Gloria María Muñoz del Valle¹

RESUMEN

Las levaduras del género *Candida* forman parte de la microbiota de piel, mucosa oral, gastrointestinal y vaginal del humano. Han sido catalogadas como responsables del incremento de las infecciones fúngicas oportunistas, ocasionadas por especies conocidas y emergentes, de las cuales se destaca *Candida glabrata*, relacionada como la segunda especie del género involucrado en la candidemia. Estas cifras se encuentran condicionadas a factores tanto de la levadura: virulencia, expresión de múltiples mecanismos de resistencia antifúngica como del hospedero: hospitalización, enfermedad de base, tipo de infección y tratamiento aplicado, o en aquellos que presentan alguna forma de inmunosupresión, entre otros, por lo que se constituyen en un problema de salud mundial con importantes índices de morbilidad y mortalidad. La búsqueda de artículos en la literatura se realizó por medio de PubMed. Se hicieron indagaciones separadas, en las que se utilizaron las palabras clave *Candida sp*, *Candida glabrata*, factores de virulencia y resistencia antifúngica. Se revisaron artículos de los últimos 10 años, publicados en español e inglés y aquellos relevantes que se encontraron en estas bibliografías.

Palabras clave: *Candida*, *Candida glabrata*, Virulencia, Resistencia, Antifúngicos.

ABSTRACT

Yeasts of the genus *Candida* are part of the skin, gastrointestinal, vaginal, and oral mucosa of the human microbiota. They have been listed as responsible for the increase of opportunistic fungal infections, caused by known and emerging species of which stands out *Candida glabrata*, related as the second species of the genus responsible for candidemia. These figures are conditioned to much yeast factors: virulence, expression of multiple mechanism of antifungal resistance and the host: hospitalization, illness, base, type of infection and treatment applied, or those who have some form of immunosuppression, among others, so it is a problem of global health with significant morbidity and mortality rates. Articles in the literature search was conducted using PubMed. Separate searches, in which we used the keywords *Candida sp*, *Candida glabrata*, virulence factors and antifungal resistance. Articles of the past 10 years, published in Spanish and English, and those relevant encountered in these bibliographies were reviewed.

Keywords: *Candida*, *Candida glabrata*, Virulence, Resistance, Antifungals.

Recibido: Agosto 22 de 2014

Aceptado: Septiembre 25 de 2014

1. Bacterióloga. MSc Microbióloga Molecular. Universidad Libre Seccional Barranquilla. gmunoz@unilibrebaq.edu.co

INTRODUCCIÓN

Las infecciones fúngicas, consideradas hasta hace algunos años de poca importancia debido a su baja incidencia y escasa gravedad, son actualmente responsables de infecciones sistémicas severas en pacientes inmunocomprometidos o sometidos a procedimientos médicos y/o terapéuticos. Antecedentes que se acompañan de cambios en patrones de diagnóstico, perfil epidemiológico y resistencia antifúngica.

Las levaduras del género *Candida* son los principales hongos asociados con estas patologías, ocupando el cuarto o quinto lugar a nivel mundial en Infecciones Asociadas a Atención en Salud (IAAS). Forman parte de la microbiota humana de piel, mucosa oral, vaginal y digestiva e interactúan con el hospedero sin causarle perjuicio hasta que este equilibrio se rompe, originando patologías que van desde infecciones superficiales leves, hasta procesos invasivos con elevadas tasas de morbilidad y mortalidad. Antecedentes que se sustentan en la expresión de genes de virulencia, mecanismos de resistencia antifúngica y características del hospedero, de las cuales toman ventaja.

Candida glabrata es la segunda especie más frecuentemente aislada después de *C. albicans* y representa un porcentaje de frecuencia relevante en las candidemias. Esta incidencia se asocia en parte, a la alta resistencia innata a los fármacos antifúngicos actualmente disponibles.

En este artículo de revisión, se presentan aspectos asociados a la interacción de *Candida* sp y *Candida glabrata* con el hospedero, virulencia y resistencia antifúngica. Ofrece un antecedente científico para investigar alternativas terapéuticas y diseño de fár-

macos más efectivos, dirigidos a blancos que inhiban de manera específica el crecimiento de estos organismos, sin ocasionar daño alguno en el hospedero. Así como la detección temprana y oportuna de genes que expresan resistencia frente a los antifúngicos.

1. Aspectos microbiológicos de *Candida* sp

Las levaduras del género *Candida* son hongos unicelulares, se reproducen asexualmente por gemación a través de un proceso holoblástico (1). Sin embargo, estudios recientes plantean para algunas especies genes ortólogos *Saccharomyces cerevisiae*, para la reproducción sexual (2-5). Los que no solo especifican el tipo de apareamiento sino también permiten la activación y la represión de ciertos grupos de genes que a su vez regulan vías implicadas en la virulencia (5).

Presentan una estructura unicelular levaduriforme, pero algunas especies tienen la capacidad de formar hifas verdaderas bajo particulares condiciones ambientales (1,6-7).

Presentan una pared celular (PC), que protege la célula de cambios osmóticos, además de interactuar con el medioambiente (1,6-7), intervenir en procesos de crecimiento celular, adherencia a la célula huésped (responsable del contacto y adhesión incluyendo las células fagocíticas) (1), rigidez, integridad y morfología celular, formación de biopelícula, funciones enzimáticas (1,6-12), antigenicidad (1,7,12) y capacidad de modular la respuesta inmune del hospedero, entre otras (1,7). Está compuesta por polisacáridos (glucano, manano y quitina), proteínas y lípidos. El glucano representa el principal polisacárido estructural de la PC, a él se unen covalentemente otros compuestos y es el responsable de su rigidez (10,13); en sus síntesis inter-

vienen un complejo de enzimas glucano sintetasas (14), reguladas en el ciclo celular por genes *FKS1*, *FKS2* y *RHO1*. Una alteración en los genes *FKS1* o *FKS2* trae como resultado un crecimiento lento y PC defectuosa; una eliminación simultánea de estos o de *RHO1*, resulta letal (9,14).

La manosa determina la porosidad de la pared (10), interviene en procesos de adhesión al reconocer receptores específicos del hospedero localizados en la matriz extracelular (laminina, elastina, colágeno y fibronectina), el suero (fibrinógeno y fibrina), células epiteliales y endoteliales, juegan un papel importante en la morfogénesis, le confieren hidrofobicidad a la superficie celular e inhiben la respuesta antigénica específica de las células T observadas en el hospedador durante la candidiasis (1,10,12,15-16).

Las proteínas de la pared celular en *Candida* sp (CWPs), unidas covalentemente a la pared o aspartil proteasas ancladas (GPI-CWPs), o las proteínas secretadas (PIR), juegan un papel importante en la virulencia, como son la adherencia e invasión a los tejidos, formación de biopelícula, adsorción de nutrientes y defensa contra el sistema inmune del hospedador (1,10,14).

La membrana plasmática consiste en una bicapa lipídica intercalada con proteínas globulares encargadas de dirigir la entrada y salida de nutrientes y metabolitos. El ergosterol representa el principal esteroide de membrana, esencial para la integridad y funcionalidad. Su síntesis es regulada por el gen *ERG11*, dependiente de la citocromo P-450 como coenzima. En este proceso intervienen otros genes, como *ERG1* y *ERG7*, *ERG24*, *ERG25*, *ERG26*, *ERG27*, *ERG6*, *ERG2*, *ERG3*, *ERG5*, *ERG4* (17,18).

2. Virulencia y patogenia de *Candida* sp

Numerosos factores han contribuido al aumento de las infecciones fúngicas oportunistas por *Candida* sp. Se destaca el aumento de pacientes con un sistema inmune deteriorado (SIDA) y pacientes inmunocomprometidos resultado de la interrupción de la barrera cutánea o mucosa, defectos en el número y la función de los neutrófilos o inmunidad mediada por células, disfunción metabólica y edades extremas, entre otros (5,19-24). El aumento de uso de drogas antimicrobianas de amplio espectro, quimioterapia citotóxica y trasplantes, o pacientes hospitalizados en unidad de cuidado intensivo (UCI), incrementan adicionalmente el riesgo de infecciones por levaduras oportunistas comunes o emergentes, destacándose *C. glabrata*, relacionada en los últimos años como la segunda causa de infecciones en mucosas (adquiridas en la comunidad) o intrahospitalarias sistémicas, particularmente el torrente circulatorio (5,21,24-26).

Candida albicans ha sido la especie más relacionada con candidiasis diseminadas, sin embargo actualmente otras como *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parasilopsis*, *C. dublinensis*, *C. lusitaniae*, *C. krusei*, *C. famata*, *C. guillermondi*, *C. rugosa*, *C. seudotropicalis*, *C. kefyr* y *C. zeylanoides* han sido asociadas a estas patologías. Su distribución relativa varía según ubicación geográfica, tipo de paciente y la exposición previa a fármacos antimicrobianos e inmunosupresores (16,20-22,27-32).

Los factores de virulencia en *Candida* sp que contribuyen a la infección son: la expresión diferencial de genes en respuesta al medioambiente, adhesinas, cambio fenotípico, secreción de enzimas líticas (proteinasas, fosfolipasas, hialuronidasas y clon-droitin-sulfatasa) (24,34-43), inmunomodulación de mecanismos de defensa del hospedero (38),

Tabla 1. Distribución porcentual de las especies de *Candida* asociadas a candidemia según zona geográfica, en estudios realizados de 1992-2009

Especies de <i>Candida</i>	1992-2001	1999-2000 (39 países todo el mundo)	2001-2002 (39 países todo el mundo)	2003 (39 países todo el mundo)	2004	2004-2009 Suiza	2004-2006 Alemania	2005-2007 Todo el mundo	2008-2009 Todo el mundo	2004-2008 Estados Unidos	2008-2009 España	2004-2009 Dinamarca
<i>C.albicans</i>	55,9 %	68,95 %	63,4 %	62,3 %	60 %	61,9 %	43 %	65 %	48,4 %	45,6 %	49,1 %	57,1 %
<i>C.glabrata</i>	16,17 %	9,6 %	10,8 %	12 %	11,2 %	17,5 %	31,3 %	11,7 %	18,2 %	26 %	13,6 %	21,1 %
<i>C.tropicalis</i>	9,61 %	6,25 %	7,45 %	7,5 %	7,2 %	5,9 %	11,7 %	8 %	10,6 %	8,1 %	10,8 %	4,8 %
<i>C.parasilopsis</i>	13,1 %	5,15 %	6,75 %	7,3 %	6,4 %	5,4 %	5,7 %	5,6 %	17,1 %	15,6 %	20,7 %	3,7 %
<i>C.krusei</i>	2,51 %	2,7 %	2,55 %	2,7 %	2,2 %	2,0 %	3,7 %	2,5 %	2 %	2,5 %	2,1 %	4,1 %
<i>C.guilliermondi</i>	0,79 %	0,8 %	0,85 %	0,8 %	0,7 %			0,6 %		0,3 %		
<i>C.lusitanie</i>	1,1 %	0,5 %	0,55 %	0,6 %	0,6 %		<1 %	0,6 %		0,8 %		
<i>C.kefyr</i>	0,16 %	0,45 %	0,4 %	0,5 %	0,5 %		<1 %	0,6 %				
<i>C.rugosa</i>	0,082 %	0,11 %	0,65 %	0,4 %	0,2 %		<1 %	0,2 %				
<i>C.famata</i>	0,16 %	0,25 %	0,3 %	0,3 %	0,4 %		<1 %	0,3 %				
<i>C.inconspicua</i>	0,05 %	0,08 %	0,15 %	0,3 %	0,3 %			0,3 %				
<i>C.norvengensi</i>		0,08 %	0,085 %	0,1 %	0,1 %			0,1 %				
<i>C.dublinensis</i>	0,05 %	0,01 %	0,09 %	0,05 %	0,1 %	3,0 %		0,2 %		0,4 %		
<i>C.lipolytica</i>	0,07 %	0,06 %	0,06 %	0,08 %	0,1 %		<1 %	0,06 %				
<i>C.zeylanoides</i>		0,03 %	0,05 %	0,04 %	0,04 %			0,02 %				
<i>C.pelliculosa</i>	0,098 %		0,055 %	0,04 %	0,03 %			0,05 %				
<i>Candida</i> sp	5,5 %	4,85 %	5,1 %	4,9 %	5,5 %	4,2 %	4,7 %	4,0 %		0,7 %	3,6 %	5,1 %
Referencia	47	44	44	44		55	55	45,49,55	55	55	55	55
Total	6082	32,696	46,484	33,002		1090	512	88,647	1,354	2,019	984	2,901

Fuente: Autores citado (21,26-27,29-33).

formación de biopelículas (13,24,36,38,39,44), *quórum sensing* (13,24,36), adaptación al estrés y flexibilidad metabólica (42).

3. *Candida glabrata*

Es un ascomiceto haploide, clasificado en la familia *Saccharomycetaceae*, género *Candida* desde 1978. Sus células son considerablemente más pequeñas respecto a las de *C. albicans*, no tiene la capacidad para formar hifas y su genoma muestra altos niveles de similitud con *Saccharomyces cerevisiae* (2,3,25,41,45-48).

Forma parte de la microbiota comensal, razón por

la cual históricamente, se ha conocido como una levadura no patógena. Sin embargo, la frecuencia de infecciones superficiales y profundas por este agente ha aumentado significativamente en los últimos años, por lo que se considera un patógeno oportunista emergente. Afirmación soportada en resultados de estudios recientes, los cuales han demostrado que esta levadura es altamente oportunista, responsable de infecciones en mucosas y sistémicas, principalmente en pacientes inmunodeprimidos y hospitalizados en UCI y postquirúrgica (2,7,20,21,22,25,47,48).

Los factores de riesgo asociados a estas patologías

son la exposición previa a antibióticos de amplio espectro, pacientes neutropénicos, con catéter venoso central, ventilación mecánica, diabetes mellitus, edad > 65 años, tratamiento previo con corticosteroides, pacientes con hemodiálisis, insuficiencia renal y un historial de exposición previa al fluconazol antes de hemocultivo positivo para *C. glabrata* (8,20,41,45-50). Siendo factores de riesgo adicionales importantes para el desarrollo de la enfermedad, su capacidad para colonizar superficies (20).

Actualmente, se relaciona como segunda o tercera causa de candidiasis invasiva (8,19,20,22,23,25,30,50) y representa un porcentaje significativo de casos a nivel mundial (8,29,47). Muestra un incremento y elevada resistencia al fluconazol (5,8,28,29,39). De hecho, la resistencia a los azoles, incluyendo fluconazol e itraconazol, puede surgir rápidamente cuando los pacientes son tratados con estos fármacos (8,25,30).

La prevalencia de *C. glabrata* como causa de fungemia, está potencialmente relacionada con muchos factores además de la exposición al fluconazol, se incluyen características geográficas, edad del paciente y otros aspectos de la población estudiada (8,31,50).

Se aísla tanto en infecciones intrahospitalarias como aquellas adquiridas en la comunidad, de las que sobresalen la candidiasis vulvovaginal. Intrahospitalariamente, afecta a pacientes inmunocomprometidos o debilitados, y puede ser portada en las manos del personal y asociarse a infección, en conjunto con otras especies de *Candida*.

3.1. Virulencia

Ha sido atribuida principalmente a su capacidad

para formar biopelículas, sobrevivir en los fagocitos, cambio morfológico de sus colonias, regulación y expresión de las familias de las adhesinas asociadas a la pared celular (GPI aspartil proteasas ancladas) (19,23,45,47). Sin embargo, algunos rasgos de virulencia vinculados a la importancia clínica y virulencia de *C. glabrata* incluyen principalmente una inherente y elevada tolerancia a los azoles, la presencia de adhesinas, producción de pigmento (25), adaptación al ambiente ácido del fagolisosoma y supervivencia fagolisosomal (19,20,23,24,25,49). Desafortunadamente, se sabe muy poco acerca de su patogénesis y epidemiología.

Proteasas. Juegan un papel importante en la degradación de los componentes de la mucosa (colágeno, queratina, mucina), así como de componentes inmunes (citoquinas, anticuerpos, complemento), facilitando la invasión de los tejidos del huésped (15,16,24,48,51).

La adherencia a las células del hospedero es considerada como factor dominante en la virulencia de muchos patógenos fúngicos humanos; las adhesinas codificadas por la familia de genes *ALS* desempeñan un papel crucial en este proceso. El genoma de *C. glabrata* codifica un total de 11 aspartil proteasas ancladas (25). Siendo el grupo más numeroso, los genes de la familia de adhesinas epiteliales (EPA) (41,48). El número de genes EPA, varía dependiendo de la tensión a la que se ven expuestas las levaduras y al tipo de aislamiento clínico; un ejemplo de esto son las adhesinas epiteliales *EPA1*, *EPA6* y *EPA7*, que poseen ligandos específicos en la célula huésped que contienen un residuo terminal de galactosa. Las adhesinas *EPA6* y *EPA7* han estado implicadas en la formación de biopelículas, lo que se asocia a una resistencia más alta a drogas antifúngicas. La expresión de *EPA6* favorece la ad-

herencia de la levadura al epitelio vaginal debido al pH bajo observado en este ambiente (24,48,52). Además, el genoma de *C. glabrata* alberga una variedad adicional de adhesinas, como Awp y Pwp, covalente unidas a la superficie celular con actividad enzimática (46). Las adhesinas Awp1-4 en la superficie de la célula dependen fuertemente de la cepa y fase de crecimiento (41).

Otras adhesinas son reguladas por la familia de genes *YPS* 3-11 en *C. glabrata* comprenden 11 genes de PC, involucrados en la interacción con la célula huésped. *YPS1* y *YPS7* están implicados en integridad de la pared de la célula y supervivencia celular en fase estacionaria; las cepas que carecen de estos genes, muestran virulencia atenuada (24,25).

Formación de biopelículas. Su capacidad de formar biopelículas ha sido considerado uno de los factores de virulencia más importantes, debido a la alta tolerancia a los antifúngicos utilizados en el tratamiento de estas infecciones. Sin embargo, estos mecanismos, son aún poco comprendidos (35,44).

Pigmentación como factor de virulencia. Muchos hongos patógenos pueden producir pigmentos, algunos de los cuales están implicados en la virulencia. Tales pigmentos tienen funciones biológicas diversas, incluyendo efectos antioxidantes, que contrarrestan los ocasionados por las células del sistema inmune del hospedero para eliminar a patógenos microbianos invasores. La *C. glabrata* es considerada como no productora de pigmento. Estudios recientes demuestran la producción de pigmentos derivados del indol, los que requieren la presencia del triptofano como fuente única del nitrógeno en el medio. Además, los mutantes genes ARO demuestran una susceptibilidad creciente

al tratamiento del H_2O_2 . Estos pigmentos pueden proteger las células fungicidas contra el efecto de los neutrófilos, debido a que su falta conduce a la hipersensibilidad por estas células. Antecedentes que sugieren el papel posible de estos pigmentos en la supervivencia de *C. glabrata* en el hospedero (24).

Swiching. Recientemente han sido descritos dos tipos de morfología de colonias para *C. glabrata*, uno común y otro irregular arrugado. El sistema base o común, se compone de cuatro fenotipos identificados con base en el color de la colonia en medios de cultivo que contienen $CuSO_4$: fenotipo marrón (DB), blanco (Wh), marrón claro (LB) y marrón muy oscuro (vDB) (4,24). Además, las células de cada uno de estos fenotipos base pueden cambiar al fenotipo arrugado irregular (IWr) e invertir nuevamente a fenotipo base. Los aislamientos clínicos pueden experimentar estos cambios fenotípicos, dependiendo de los sitios de la colonización del hospedero. Por ejemplo, en los aislamientos de la mucosa vaginal se observan los DB, mientras que en los de la cavidad bucal prevalece el fenotipo Wh. Resultados que sugieren el papel de los cambios fenotípicos en la adaptación de *Candida glabrata* a diversos ambientes del hospedero (4).

En aislamientos naturales, el fenotipo más comúnmente expresado es el DB (50 %) y el segundo LB (30 %). Wh y vDB del sistema base y IWr del sistema alternativo, representan los fenotipos menos aislados. Sin embargo un estudio realizado por Srikantha et al. (4) demostró que el DB, el fenotipo comúnmente expresado en aislamientos clínicos, tiene una clara ventaja sobre otros fenotipos y el IWr en colonización de órganos diana en modelos de infección en ratones.

Resistencia al estrés oxidativo y resistencia al fagolisosoma. A la fecha, se sabe muy poco la manera como *C. glabrata* responde a la fagocitosis y cómo puede sobrevivir y persistir dentro del fagolisosoma. Para esta levadura, una carencia del gen *CTA1*, que codifica para catalasa, da lugar a hipersensibilidad al H_2O_2 . Frente a situaciones de estrés o tensión, *C. glabrata* demuestra una resistencia más alta al peróxido que *S. cerevisiae* o *C. albicans*, sugiriendo una alta resistencia intrínseca a la tensión oxidativa. De hecho, la expresión *CTA1* es inducida después de fagocitosis y el número de peroxisomas y la localización *CTA1* en las mismas aumenta (24,53).

3.2. Resistencia

Diversos autores postulan los mecanismos de resistencia antifúngica observada en *Candida* sp como un proceso evolutivo, resultado de la exposición al fármaco, el mecanismo de acción y la eliminación incompleta de las levaduras por parte del mismo. Dejando claro, que el inicio de esta resistencia y su propagación, depende principalmente de los tipos de mutaciones que permitan a las especies de *Candida* evitar, eliminar o desactivar la droga (25,28,54-58).

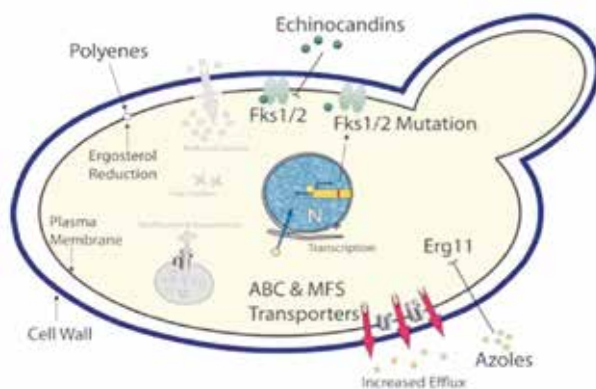
Azoles. En comparación con otras especies de *Candida*, *C. glabrata* muestra una susceptibilidad intrínsecamente reducida a los azoles. Además, el tratamiento prolongado y profiláctico con los azoles (fluconazol, itraconazol y voriconazol) da lugar a menudo, a la aparición de resistencia clínica (8,25,28). Para *C. albicans*, un mecanismo de resistencia a estas drogas es la sobreexpresión o la mutación del *ERG11*. En los aislamientos clínicos resistentes a los azoles, la sobreexpresión o las mutaciones del gen *ERG11* no parecen mediar a la resistencia. Sin embargo, se aprecia un aumen-

to masivo de la regulación de las bombas del efflux a la droga, especialmente la sobreexpresión de los genes de los transportadores ABC, *CgCDR1* y *CgCDR2*, que disminuyen la acumulación de fluconazol intracelular y la mayor expresión del gen *CgERG11* que codifican el destino de fluconazol, los que previenen eficientemente la acumulación intracelular de los azoles. Tres transportadores del ABC están implicados en la resistencia a los azoles en *C. glabrata*: *CDR1*, *CDR2* (Pdh1) y Snq2 (8,16 24,28,56,59).

Anfotericina B. La resistencia o la susceptibilidad disminuida a la anfotericina B, se describe en aislamientos clínicos de especies de *Candida* incluyendo la *C. glabrata*, como una reducción del contenido del ergosterol en la membrana plasmática (24,59).

Equinocandinas. Las mutaciones en *FKS1* y *FKS2* que codifican las subunidades catalíticas de la 1.3 β -d-glucano sintetasa, median la resistencia a las equinocandinas en *C. glabrata*. Se han detectado aproximadamente 11 nuevas mutaciones en *FKS1* o *FKS2*, en aislamientos clínicos de esta levadura, lo que reduce la susceptibilidad a estas drogas (24,59,60).

Figura 1. Principales mecanismos de resistencia de *C. glabrata* a los antifúngicos de uso frecuente



Fuente: Fleck, Dietz, Hof (26)

4. Estudios que confirman estos antecedentes

Liu et al (22) realizaron un estudio con 389 aislamientos clínicos de levaduras del género *Candida* en la China, el cual muestra a *C. albicans* (40,1 %) como la especie de mayor incidencia, seguida de *C. parapsilosis* (21,3 %), *C. tropicalis* (17,2 %), *C. glabrata* (12,9 %), *C. haemulonii* (3,9 %) y *C. guilliermondii* (1,5 %), las que constituyen 96,9 % de los aislamientos. Otras especies menos frecuentes, fueron *C. pelliculosa*, *Lodderomyces elongisporus*, *Candida lipolytica*, *C. krusei*, *C. ernobii* y *C. norvegensis*. Resultados que muestran un comportamiento diferente al observado en otros países, además de relacionar nuevas especies con niveles de frecuencia significativos.

Zupancic et al (48) demuestran en un estudio realizado en Estados Unidos, entre enero 2008 a julio de 2011 en pacientes con esofagitis, factores de riesgo asociados y cultivos microbiológicos que 37 pacientes (2,2 %) resultaron positivos para *Candida* sp. *C. albicans* 73 % (27 pacientes), *C. glabrata* 24,3 % (9 pacientes), seguida por *C. tropicalis* 2,7 % (1 paciente) y 6 casos con infección mixta (5 *C. glabrata/albicans* y 1 por *C. tropicalis/albicans*) (48).

Pfaller et al (21) realizan un análisis de la distribución de *Candida* sp, así como la resistencia a los antifúngicos. El análisis fue realizado con datos tomados de archivos de uso público NHDS, disponibles en página web del Centro Nacional para Estadísticas de Salud (NCHS). Tomaron como referencia información de 127 hospitales de 39 países, entre los años 1997-2003. Coinciden con otros estudios en anotar las especies de mayor incidencia, *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* y *C. krusei*, así como a la aparición cada vez mayor de especies diferentes. Pero concluyen esta incidencia según zona geográfica estudiada.

Castanheira et al (46) incluyeron en su estudio un total de 1717 aislamientos clínicos de pacientes con infecciones fúngicas invasivas: 1487 *Candida* sp., 109 *Aspergillus* sp., 86 levaduras diferente de *Candida* (incluyendo 52 cepas de *Cryptococcus neoformans*) y 35 mohos. Evaluaron la susceptibilidad de estas cepas a nueve agentes antifúngicos mediante el método de microdilución en caldo según estándares establecidos por la CLSI. Los resultados publicados, muestran una baja resistencia a las equinocandinas para las diferentes especies de *Candida* estudiadas. La resistencia de *Candida glabrata* a las equinocandinas, mostró mutaciones en fks (fks2 HS1 F659Y, F659, S663F y S663P); también se observó resistencia al fluconazol en estas cepas. Las tasas más altas de resistencia al fluconazol se observó en las cepas *Candida tropicalis* y *C. glabrata*, con un 6,1 % y 6,9 %, respectivamente, en comparación con otras especies de *Candida*.

Fonseca et al (19) determinaron valores de concentración inhibitoria mínima (CMI) en siete cepas de *C. glabrata* frente al fluconazol, la relación de la resistencia con la formación de biopelícula en términos de proteínas, hidratos de carbono y contenido de ADN de las mismas y su relación con la expresión de genes que codifican para los transportadores ABC, mRNAs CDR1, SNQ2 y PDR1. Se analizó la expresión de genes transportadores ABC por PCR cuantitativa en tiempo real. Los resultados arrojaron altas cantidades de proteínas y carbohidratos en las matrices extracelulares en presencia de fluconazol. Este trabajo demostró que la sobreexpresión de bombas eflujo es un posible mecanismo de la tolerancia *C. glabrata* productoras de biopelículas al fluconazol.

Pfaller et al (61) realizaron un estudio que determinó la concentración mínima inhibitoria (CMI)

para anidulafungina, caspofungina, micafungina, fluconazol, posaconazol y voriconazol, según métodos de referencia del programa de vigilancia antimicrobiana, para comparar perfiles de resistencia antifúngica de *Candida* sp, aisladas a partir de candidemia en pacientes hospitalizados en unidad de cuidados intensivos (UCI) y otras instancias hospitalarias. El estudio tabuló 1752 resultados obtenidos de 79 centros médicos entre el 2008 y 2009, de los cuales 779 correspondieron a *Candida* sp (44,5 %) en UCI y 973 a *Candida* sp (55,5 %) fuera de UCI. Además, estos resultados muestran una frecuencia mayor de candidemia asociada a hospitalización en UCI en América Latina (56,5 %) en comparación con Europa (44,4 %) y Norteamérica (39,6 %). Al igual que en otras publicaciones referenciadas en esta revisión, las especies con mayor índice de aislamiento fueron *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* y *C. krusei*. La resistencia a los azoles y equinocandinas además de ser infrecuente, no mostró tendencia en UCI o fuera de ella; sin embargo, *C. glabrata* resultó ser la única especie en que la resistencia a los azoles y equinocandinas se observó tanto en la UCI como fuera ella.

Orasch et al (33) analizaron la distribución de *Candida* sp asociada a candidemia entre 2004 y 2009, a la vez que compararon la susceptibilidad a fluconazol, voriconazol y caspofungina. De 1090 aislamientos, 675 (61,9 %) fueron *C. albicans*, 191 (17,5 %) *C. glabrata*, 64 (5,9 %) *C. tropicalis*, 59 (5,4 %) *C. parapsilosis*, 33 (3 %) *C. dubliniensis*, 22 (2 %) *C. krusei* y 46 *Candida* sp (4,2 %). *C. albicans* fue 98 % susceptible a los tres agentes antifúngicos. Para caspofungina, no se observó esta susceptibilidad, especialmente en *C. krusei* (63,3 %) y *C. glabrata* (9,4 %).

Guinea et al (62) concluyen al igual que otros estu-

dios, que *Candida albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* y *C. krusei* representan el mayor porcentaje de los casos de candidemia y que su distribución varía según área geográfica. Describe a *C. albicans* como la especie de mayor prevalencia y frecuencia geográfica, a *C. glabrata* en el norte de Europa y los Estados Unidos, y en España y Brasil aumenta *C. parapsilosis*. En términos generales, la frecuencia de *C. albicans* disminuye, *C. glabrata* y *C. krusei* se mantienen estables, y *C. parapsilosis* y *C. tropicalis* aumentan. Anotan que en estas tasas de prevalencia e incidencia intervienen también características del paciente y tratamientos previos con antifúngicos; *C. parapsilosis* disminuye con la edad, *C. albicans* y *C. glabrata* son más comunes en los ancianos. Finalmente concluye que la transmisión horizontal de *Candida* sp, reportada en pacientes en UCI y postquirúrgica de adultos, los hospitalizados en unidades de Oncología-Hematología y los recién nacidos, puede afectar la distribución de las especies.

CONCLUSIÓN

Candida glabrata hace parte de la microbiota humana de piel y mucosas. Presenta escaso potencial patogénico en un hospedero sano, pero alto en pacientes debilitados y hospitalizados principalmente en unidad de cuidados intensivos, ocupando el segundo o tercer puesto a nivel mundial en infecciones diseminadas, razón por la cual se ha convertido en patógeno oportunista de importancia creciente.

Los factores de virulencia expresados por *C. glabrata*, la falta de herramientas diagnósticas rápidas y precisas, la resistencia primaria para algunos antifúngicos y en algunos casos por terapias antifúngicas poco específicas, explican en gran parte, los índices de mortalidad asociados a esta levadura.

La resistencia antifúngica de *C. glabrata*, al igual que la observada en otras especies de *Candida*, constituye un problema de salud a nivel mundial particularmente en los países en vía de desarrollo, debido a la menor disposición económica para los tratamientos de las candidiasis invasivas.

Su incidencia se relaciona con infecciones adquiridas en la comunidad, como a Infecciones Asociadas a la Atención en Salud (IAAS) en la UCI o fuera de ella. Por lo tanto, la candidiasis invasiva por *C. glabrata*, no debe ser considerada como una infección asociada únicamente a hospitalizaciones en UCI. Siendo así, los esfuerzos para diseñar estrategias preventivas y diagnósticas deben ser ampliados para incluir otras poblaciones en riesgo y entornos hospitalarios.

Razón por la cual, es imperativo realizar investigaciones que permitan comprender mejor los mecanismos moleculares de patogenicidad y resistencia antifúngica de *C. glabrata*, para el desarrollo de drogas antifúngicas novedosas y herramientas de diagnóstico. Lo que permitirá mejorar el tratamiento de las infecciones causadas por estas levaduras, y contribuir así de manera significativa, con el control y prevención de estas enfermedades.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Chaffin WL, Lopez-Ribot J, Casanova M, Gzalbo D, Martinez J. P. Cell wall and secreted proteins of *Candida albicans*: identification, function and expression. *Microbiol Mol Biol Rev.* 1998; 62:130-80.
- Khadia M, Janez Kokosa J, Xiaoxian G, Zhenglong G, Olena P. Ishchuk and Jure Piskur. Genome structure and dynamics of the yeast pathogen *Candida glabrata*. *FEMS Yeast Res.* 2014; 14:529-35.
- Muller H, Hennequin Ch, Gallaud J, Dujon B and Fairhead C. The Asexual Yeast *Candida glabrata* Maintains Distinct α and α Haploid Mating Types. *Eukaryotic Cell.* 2008; 7(5): 848-58.
- Srikantha T, Daniels KJ, Wu W, Shawn R. Dark brown is the more virulent of the switch phenotypes of *Candida glabrata*. *Microbiology.* 2008; 154: 3309-18.
- Wilson A, Delpont J, and Ponich T. Research Article *Candida glabrata* Esophagitis: Are We Seeing the Emergence of a New Azole-Resistant Pathogen? *International Journal of Microbiology;* 2014, Article ID 371631.
- Berman J. Morphogenesis and cell cycle progression in *Candida albicans*. *Curr Opin Microbiol.* 2006; 9:595-601.
- Chaffin W. *Candida albicans* cell wall proteins. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2008; 72:495-544.
- Borst A. Raimer M. Warnock D. Morrison C. Arthington-Skaggs B. Rapid Acquisition of Stable Azole Resistance by *Candida glabrata* Isolates Obtained before the Clinical Introduction of Fluconazole. *Antimicrobial agents and chemotherapy.* 2005; 49(2):783-7.
- Lesage G, Busse H. Cell Wall Assembly in *Saccharomyces cerevisiae*. *Microbiology and Molecular Biology Reviews.* 2006; 70(2):317-43.
- Okada H. Abe M, Asakawa-Minemura M, Aiko Hi. Multiple Functional Domains of the Yeast 1,3-b-Glucan Synthase Subunit Fks1p Revealed by Quantitative Phenotypic Analysis of Temperature-Sensitive Mutants. *Genetics.* 2010; 184(4):1013-24.
- Rauceo J, De Armond R, Otoo H, Kahn, S. Threonine-rich repeats increase fibronectin binding in the *Candida albicans* adhesin Als5p. *Eukaryot. Cell.* 2006; 5:1664-73.

12. Ruiz-Herrera J, Elorza MV, Valentin E, Sendandreu R. Molecular Organization of the cell wall of *Candida albicans* and its relation to pathogenicity. *FEMS Yeast Res.* 2006; 6(1):14-29.
13. Kumanoto C, Vinves M. Alternative *Candida albicans* life styles: growth on surfaces. *Annu. Rev. Microbiology.* 2005; 59:113-33.
14. Pontón J. La pared celular de los hongos y el mecanismo de acción de la anidulafungina. *Rev Iberoam Micol.* 2008; 25:78-82.
15. Linares C, Loreto E, Silveira CP, Pozzo P, Alves L, Santurio J, et al. Enzymatic and hemolytic activities of *Candida dubliniensis* strains. *Rev. Inst. Med. trop. Med. S. Paulo.* 2007; 49(4):203-6.
16. Ombrella A, Racca L, Ramos L. Actividades Proteinásas y fosfolipasas de aislamientos de *Candida albicans* provenientes de secreciones vaginales con distintos valores de pH. *Rev Iberoam Micol.* 2008; 25:12-6.
17. Spanova M, Czabany T, Zellnig G, Leitner E, Hapala I, Daum G. Effect of Lipid Particle Biogenesis on the Subcellular Distribution of Squalene in the Yeast *Saccharomyces cerevisiae*. *J. Biol. Chem.* 2010; 85(6):127-133.
18. Wang H, Kong F, Sorrell T, et al. Rapid detection of *ERG11* gene mutations in clinical *Candida albicans* isolates with reduced susceptibility to fluconazole by rolling circle amplification and DNA sequencing. *BMC Microbiology.* 2009;9:167-78. <http://www.biomedcentral.com/1471-2180/9/167>
19. Fonseca E, Silva S, Fortuna Rodrigues C, Tiago Alves C, Azeredo J, and Henriques M. Effects of fluconazole on *Candida glabrata* biofilms and its relationship with ABC transporter gene expression. *Biofouling: The Journal of Bioadhesion and Biofilm Research.* 2014;30(4):447-57.
20. Gupta A, Gupta A, and Varma A. *Candida glabrata* candidemia: An emerging threat in critically ill patients. *Indian J Crit Care Med.* 2015; 19(3):151-4.
21. Pfaller MA, and Diekema D. Epidemiology of Invasive Candidiasis: a Persistent Public Health Problem. *Clin Microbiol Rev.* 2007; 20(1):133-63. doi:10.1128/CMR.00029-06
22. Liu W, Tan J, Sun J, Xu Z, Li M, Yang Q et al. Invasive candidiasis in intensive care units in China: in vitro antifungal susceptibility in the China-SCAN study. *J Antimicrob Chemother* 2014; 69: 162-7.
23. Pfaller MA. Activity of echinocandins and triazoles against a contemporary (2012) worldwide collection of yeast and moulds collected from invasive infections. *Journal of Antimicrobial agents.* 2012; 44(4):320-6.
24. Tscherner M, Schwarzmüller T, and Kuchle K. Pathogenesis and Antifungal Drug Resistance of the Human Fungal Pathogen *Candida glabrata*. *Pharmaceuticals (Basel).* 2011; 4(1):169-86.
25. Bairwa G, Rasheed M, Taigwal R, Sahoo R and Kaur R. GPI (glycosyl phosphatidyl inositol)-linked aspartyl proteases regulate vacuole homeostasis in *Candida glabrata* *Biochem. J.* 2014; 458:323-34.
26. Fleck R, Dietz A, Hof H. In vitro susceptibility of *Candida* species to five antifungal agents in a German university hospital assessed by the reference brothmicrodilution method and Etest. *J Antimicrob Chemother.* 2007; 59:767-71. doi: 10.1093/jac/dkl555
27. Pfaller MA, Diekema D, Gibbs D, Newell V, Ellis D, Tullio V, et al. Analysis of susceptibilities of *Candida* species to fluconazole and voriconazole as determined by CLSI standardized disk diffusion. *J Clin Microbiol.* 2010; 48:1366-77.

28. Pfaller MA, Messer S, Boyken L, Tendolkar S, Hollis R, Diekema D. Geographic variation in the susceptibilities of invasive isolates of *Candida glabrata* to seven systemically active antifungal agents: a global assessment from the ARTEMIS Antifungal Surveillance Program conducted in 2001 and 2002. *J. Clin. Microbiol.* 2004; 42:3142-6.
29. Pfaller MA, Diekema D. Twelve years of fluconazole in clinical practice: global trends in species distribution and fluconazole susceptibility of bloodstream isolates of *Candida*. *Clin. Microbiol. Infect.* 2004; 10:11-23.
30. Pfaller MA, Diekema DJ, Gibbs DL, Newell VA, Ellis D, Tullio V et al. Results from the Artemis Disk Global Antifungal Surveillance Study, 1997 to 2005: a 8.5-Year Analysis of Susceptibilities of *Candida* Species and Other Yeast Species to Fluconazole and Voriconazole Determined by CLSI Standardized Disk Diffusion Testing. *2004 Journal of Clinical Microbiology.* 2007; 45(6):1735-45.
31. Pfaller MA, Diekema DJ, Gibbs DL, Newell VA, Ellis D, Tullio V et al. Results from the Artemis Disk Global Antifungal Surveillance Study, 1997 to 2007: a 10.5-Year Analysis of Susceptibilities of *Candida* Species to Fluconazole and Voriconazole as Determined by CLSI Standardized Disk Diffusion. *Clin Microbiol.* 2010; 48(4):1366-77.
32. Rodloff AC, Koch D and Schaumann R. Epidemiology and antifungal resistance in invasive candidiasis. *European Journal of Medical Research.* 2011; 16:187-95.
33. Orasch C, Marchetti O, Garbino J, et al. *Candida* species distribution and antifungal susceptibility testing according to European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing and new vs. old Clinical and Laboratory Standards Institute clinical breakpoints: a 6-year prospective candidaemia survey from the fungal infection network of Switzerland. *Clin Microbiol Infect.* 2014; 20(7):698-705.
34. Antony G, Saralaya V, Gopalkrishna Bhat K, Shalini Shenoy M, Shivananda PG. Effect of phenotypic switching on expression of virulence factors by *Candida albicans* causing candidiasis in diabetic patients. *Rev Iberoam Micol.* 2009; 26(3):202-5.
35. Calderon J, Zavrel M, Ragni E, Fonzi W, Rupp S, Popolo I. *PHR1*, a pH-regulated gene of *Candida albicans* encoding a glucan-remodelling enzyme, is required for adhesion and invasion. *Microbiology.* 2010; 156(8):2484-94.
36. Catalán-González M, Montejo-González J. Farmacodinamia y farmacocinética de la micofungina en adultos, niños y neonatos. *Rev Iberoam Micol.* 2009; 26(1):23-34.
37. Georgy A, Vishwas S, Gopalkrishna Bhat K, Shalini Sheno M, Shivananda P. Effect of phenotypic switching on expression of virulence factors by *Candida albicans* causing candidiasis in diabetic patients. *Rev Iberoam Micol.* 2009; 26(3):202-5.
38. Li F, Svarovsky M, Karlsson A, Gross M, Sulkes J, Baniel J, et al. Eap1p, an Adhesin that Mediates *Candida albicans* Biofilm Formation In Vitro and In Vivo. *Eukaryotic cell.* 2007; 6(6):931-9.
39. Oliver B, Song J, Choiniere J, White T. *cis*-Acting Elements within the *Candida albicans* *ERG11* Promoter Mediate the Azole Response through Transcription Factor Upc2p. *Eukaryotic cell.* 2007; 6(12):2231-9.
40. Paniagua-Contreras G, Monroy E, Pineda J, Negrete E, Vaca S. Caracterización genotípica de *Candida albicans* aisladas en mucosa oral y vaginal de pacientes no inmunocom-

- prometidos Rev Med Hosp Gen Mex. 2010; 73(2):94-101.
41. Thierry A, Bouchier C, Dujon B, Richard GF. Megasatellites: a peculiar class of giant minisatellites in genes involved in cell adhesion and pathogenicity in *Candida glabrata*. Nucleic. Acids Res. 2008; 36(18):5970-82.
 42. Vylkova S, Carman A, Danhof H, Collette J, Zhou H, and Lorenz M. The Fungal Pathogen *Candida albicans* Autoinduces Hyphal Morphogenesis by Raising Extracellular pH. mBio. 2011; 2(3):e00055-11. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3101780/>
 43. Zheng XD, Lee RT, Wang YM, Lin Q, Wang Y. Phosphorylation of Rga2, a Cdc42 GAP, by CDK/Hgc1 is crucial for *Candida albicans* hyphal growth. Embo J. 2007; 26(16):3760-9.
 44. Carr J, Ferreira J, Starling CE, De Resende MA, Donlan RM. Biofilm formation and effect of caspofungin on biofilm structure of *Candida* species bloodstream isolates. Antim Agent Chemot. 2009; 53(10):4377-84.
 45. Bairwa G and Kaur, R. Anovel role for a glycosyl phosphatidyl inositol-anchored aspartyl protease, CgYps1, in the regulation of pH homeostasis in *Candida glabrata*. Mol. Microbiol. 2011; 79:900-13.
 46. Castanheira M, Messer SA, De Groot PW, Kraneveld EA, Yin QY, et al. The cell wall of the human pathogen *Candida glabrata*: differential incorporation of novel adhesin-like wall proteins. Eukaryot. Cell. 2008; 7(11): 1951-64.
 47. Castanheira M, Messer SA, De Groot PW, Kraneveld EA, Yin QY, et al. The cell wall of the human pathogen *Candida glabrata*: differential incorporation of novel adhesin-like wall proteins. Eukaryot. Cell. 2008; 7(11): 1951-64.
 48. Zupancic ML, Frieman M, Smith D, Alvarez RA, Cummings RD, Cormack BP. Glycan microarray analysis of *Candida glabrata* adhesin ligand specificity. Mol. Microbiol. 2008; 68:54.
 49. De la Calle Rodríguez N, Santa Vélez C, Cardona-Castro N. Factores de virulencia para la infección de tejidos queratinizados por *Candida albicans* y hongos dermatofitos. CES Med. 2012; 26(1):43-55.
 50. Nakayama H, Tanabe K, Bard M. The *Candida glabrata* putative sterol transporter gene CgAUS1 protects cells against azoles in the presence of serum. J. Antim. Chem. 2007; 60(6):1264-72.
 51. Lermann U, Morschha J. Secreted aspartic proteases are not required for invasion of reconstituted human epithelia by *Candida albicans*. Microbiology. 2008; 154(11):3281-95. <http://mic.sgmjournals.org/content/154/11/3281.long>
 52. Martinez-Jimenez V, Ramirez-Zavaleta CY, Orta-Zavalza E, et al. Sir3 Polymorphisms in *Candida glabrata* clinical isolates. Mycopathologia. 2013; 175(3-4):207-19. <http://link.springer.com/article/10.1007%2F511046-013-9627-2>
 53. Roetzer A, Gratz N, Kovarik P, Schüller C. Autophagy supports *Candida glabrata* survival during phagocytosis. Cell. Microbiol. 2010; 12:199-216.
 54. Anderson JB, Sirjusingh C, Syed N, and Lafayette S. Gene Expression and Evolution of Antifungal Drug Resistance: Antimicrob. Agents Chemother. 2009; 53(5):1931-6.
 55. Anderson JB. Evolution of antifungal-drug resistance: mechanisms and pathogen fitness. *Nature Reviews Microbiology*. 2005; 3:547-56.

56. Hill JA, Ammar R, Torti D, Nislow C, Cowen LE. Genetic and Genomic Architecture of the Evolution of Resistance to Antifungal Drug Combinations. *PLoS Genet.* 2013; 9(4): e1003390. doi: 10.1371/journal.pgen.1003390
57. Huang M, Kao KC. Population dynamics and the evolution of antifungal drug resistance in *Candida albicans*. *FEMS Microbiol Let.* 2012; 333(2):85-93.
58. Huang M, McClellan M, Berman J, Kao KC. Evolutionary dynamics of *Candida albicans* during in vitro evolution. *Eukaryot Cell.* 2011; 10(11):1413-21.
59. Schwarzmüller T, Ma B, Hiller E, Istel F, Tscherner M, Brunke S. Systematic Phenotyping of a Large-Scale *Candida glabrata* Deletion Collection Reveals Novel Antifungal Tolerance Genes. *PLoS Pathog.* 2014; 10(6): e1004211.
60. Costa-de-Oliveira S, Miranda I, Silva R, Pinto e Silva A, Rocha R. FKS2 Mutations Associated with Decreased Echinocandin Susceptibility of *Candida glabrata* following Anidulafungin Therapy. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2011; 55:1312-4.
61. Pfaller MA, Messer SA, Moet GJ, Jones RN, Castanheira M. *Candida* bloodstream infections: comparison of species distribution and resistance to echinocandin and azole antifungal agents in Intensive Care Unit (ICU) and non-ICU settings in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2008-2009). *Int. J. Antimicrob Agent.* 2011; 38(1):65-9.
62. Guinea J. Global trends in the distribution of *Candida* species causing candidemia. *Clin Microbiol Infect.* 2014; 20(6):5-10.