

Vulvovaginitis refractaria: relevancia clínica de las pruebas de sensibilidad a antifúngicos

Refractory vulvovaginitis: clinical relevance of antifungal susceptibility testing

Susana E. Ruiz¹⁻² , Federico Javier Giraudo¹ , Nora Peralta¹ , Sofia Basso² 

1. Universidad Católica de Córdoba. Facultad de Ciencias de la Salud.

2. LACE Laboratorios SA.

Correspondencia: Susana Ruiz. Email: susana.ruiz@ucc.edu.ar

Resumen

INTRODUCCIÓN: Candidiasis vulvovaginal (CVV) es una infección de alta incidencia. Las fallas en el tratamiento llevan a un aumento de casos refractarios especialmente asociados a especies de *Candida* no-albicans.

OBJETIVO: describir la prevalencia de resistencia antifúngica en aislamientos de flujo vaginal procesados en un laboratorio privado de la Ciudad de Córdoba entre agosto y octubre de 2024.

MATERIALES Y METODOS: se procesaron 674 muestras de exudado vaginal para el aislamiento y pruebas de susceptibilidad de levaduras. Se evaluó la sensibilidad a fluconazol según pautas M44 del (CLSI)¹

RESULTADOS: De 674 muestras procesadas, 289 fueron positivas para *Candida spp.*, y solo al 40% se les solicitó antifungigrama. Entre estas, se evidenció una resistencia al fluconazol entre el 36% y el 44%.

CONCLUSIÓN: Estos hallazgos subrayan la necesidad de incorporar rutinariamente estudios de susceptibilidad antifúngica para optimizar el tratamiento y reducir las fallas terapéuticas en pacientes con CVV recurrente o refractaria.

Palabras clave: Candidiasis vulvovaginal, resistencia a antifúngicos, fluconazol, *Candida spp.*

Abstract

INTRODUCTION: Vulvovaginal candidiasis (VVC) is a highly prevalent infection. Treatment failure leads to an increase in refractory cases, especially those associated with non-albicans *Candida* species.

OBJECTIVE: To describe the prevalence of antifungal resistance in vaginal discharge isolates processed in a private laboratory in the city of Córdoba between August and October 2024.

MATERIALS AND METHODS: A total of 674 vaginal exudate samples were processed for yeast isolation and susceptibility testing. Fluconazole susceptibility was assessed according to CLSI M44 guidelines¹.

RESULTS: Of the 674 samples processed, 289 were positive for *Candida spp.*, and only 40% of these had an antifungal susceptibility test requested. Among them, fluconazole resistance ranged between 36% and 44%.

CONCLUSION: These findings highlight the need to routinely include antifungal susceptibility testing in order to optimize treatment and reduce therapeutic failures in patients with recurrent or refractory VVC.

Keywords: Vulvovaginal candidiasis, antifungal resistance, fluconazole, *Candida* spp.

Introducción

Candidiasis vulvovaginal (CVV) es una infección fúngica frecuente que afecta a más del 75% de las mujeres en edad reproductiva al menos una vez en su vida^{2,3}.

El desarrollo de CVV se suele atribuir a la alteración del equilibrio del microbiota vaginal y se han propuesto varios factores de riesgo asociados. Dentro de factores relacionados con el huésped podemos mencionar el embarazo, la terapia hormonal sustitutiva, la diabetes no controlada, la inmunosupresión, la terapia antimicrobiana, los glucocorticoides y la predisposición genética. Otros factores externos podrían ser los anticonceptivos orales, el uso de dispositivo intrauterino, espermicidas y preservativos, ciertos hábitos de higiene, vestimenta y prácticas sexuales⁴. A pesar de todo lo anterior queda mucho que dilucidar sobre los mecanismos de estos factores sobre la inducción de CVV y su recurrencia⁵.

El fluconazol es el tratamiento de primera línea para la CVV, sin embargo, más del 50% de las mujeres tienen infecciones persistentes después de completar la terapia de mantenimiento^{6,8}. La CVV es atribuida principalmente al complejo *Candida albicans*, pero en los últimos años ha aumentado la prevalencia de especies no-*albicans* como *Nakaseomyces glabrata* (antes *C. glabrata*) y *Pichia kudriavzevii* (antes *C. krusei*), asociadas a una menor sensibilidad a los antifúngicos azólicos, como el fluconazol^{9,10}.

Por otro lado, si bien la mayoría de las CVV se diagnostican y se tratan empíricamente, el aumento de la automedicación con antifúngicos de venta libre ha aumentado los episodios recurrentes de esta patología¹¹.

El uso a largo plazo de fluconazol oral y/o tópico puede aumentar la probabilidad de aparición de especies de *Candida* resistentes a los azoles.

Diversos mecanismos explican la resistencia adquirida a fluconazol. Entre los más comunes se encuentran: alteraciones en la permeabilidad de la membrana celular, dificultando la entrada del fármaco, sobreexpresión de bombas de eflujo, codificadas por los genes *MDR1* y *CDR1/2*, que expulsan el fármaco del interior celular, mutaciones en el gen *ERG11*, que codifica la enzima lanosterol 14- α -desmetilasa, blanco del fluconazol. Estas mutaciones disminuyen la afinidad del antifúngico, reduciendo su eficacia. Considerando la alta prevalencia de la candidiasis vaginal, los fracasos terapéuticos y las consecuencias adversas de los agentes

antimicóticos azólicos orales o tópicos, la CVV es un problema de salud pública¹².

Existen pocos estudios epidemiológicos que revelen la prevalencia de *Candida* spp. resistentes a fluconazol aisladas de muestras vaginales¹³⁻¹⁵. Por otro lado, las pruebas de susceptibilidad a los antifúngicos solo se realizan a solicitud de un profesional, cuando se sospecha resistencia a los antimicóticos debido a una enfermedad clínica refractaria sugerida por la persistencia de síntomas agudos y una microscopía positiva a pesar del tratamiento antimicótico adecuado, o a una CVV sintomática intercurrente mientras se recibe tratamiento profiláctico de mantenimiento con fluconazol¹⁶. La forma recurrente o refractaria, representa un desafío clínico creciente, diversos trabajos han demostrado que el abordaje clínico debería incluir el aislamiento microbiológico y el estudio de sensibilidad antifúngica, especialmente en pacientes con escasa respuesta terapéutica. La falta de este análisis puede conducir a tratamientos ineficaces, prolongación de síntomas, y selección de cepas resistentes^{6,17}.

La presente comunicación tiene como objetivo describir la prevalencia de la resistencia antifúngica en muestras de flujo vaginal procesadas en un laboratorio privado de la ciudad de Córdoba en el período agosto a octubre de 2024, y destacar la necesidad de incorporar el antifungigrama como herramienta rutinaria en casos de CVV refractaria.

Resultados

Durante los meses de agosto, septiembre y octubre de 2024, se procesaron un total de 674 muestras de flujo vaginal enviadas por médicos ginecólogos, obstetras y clínicos de la comunidad. El procedimiento diagnóstico consistió en:

Examen directo (fresco y coloración de Gram), cultivo en medios selectivos: agar Sabouraud con cloranfenicol y CHROM agar *Candida*® e incubación a 35°C hasta 5 días.

Ante el aislamiento de *Candida* spp., y solo si fue solicitado por el médico tratante, se realizó el estudio de sensibilidad a fluconazol mediante pruebas de difusión con disco utilizando fluconazol (25 µg) en agar Mueller-Hinton suplementado con 2% (p/v) de glucosa y 0,5 µg/ml de colorante azul de metileno. Para determinar el patrón de susceptibilidad se

siguieron las pautas M44 del Clinical Laboratory Standard Institute (CLSI)¹.

Los resultados obtenidos se muestran en la tabla 1

Tabla 1. Aislamientos de *Candida spp.* y perfil de resistencia a fluconazol en muestras de flujo vaginal (agosto-octubre 2024)”

Mes	Muestras procesadas	Cultivos positivos <i>Candida spp.</i>	Antifungigramas solicitados	Resistentes a Fluconazol	% Antifungigramas solicitados	% Resistencia a Fluconazol
Agosto	190	78	30	11	38,5%	36,6%
Septiembre	242	106	43	19	40,5%	44,1%
Octubre	229	105	46	18	43,8%	39,1%

En total, sobre 289 cultivos positivos, se solicitó antifungigrama en 119 casos (41,1%). De ellos, 48 presentaron resistencia al fluconazol, representando un 40,3% de los estudios realizados.

En varios casos, los informes clínicos acompañantes indicaban síntomas persistentes tras esquemas de tratamiento previos con fluconazol oral (dosis única o prolongada).

Consideraciones éticas

Se preservó la confidencialidad de los datos personales de los pacientes (Habeas data, Ley 25326).

Discusión

La elevada prevalencia de cepas resistentes observadas en este estudio (36%–44%) coincide con reportes internacionales que alertan sobre el aumento global de la resistencia a azoles en *Candida spp.*, particularmente en especies de levaduras no-albicans¹⁸. Las guías clínicas actuales sugieren que, en casos de CVV recurrente o refractaria, el abordaje no debe limitarse al tratamiento empírico, sino incluir identificación del agente etiológico y determinación de su perfil de sensibilidad.

Otro aspecto relevante es la baja tasa de solicitud de antifungigrama (solo 41% de las muestras positivas), lo que indica una subutilización de esta herramienta diagnóstica, a pesar de su accesibilidad y valor clínico. Esta situación puede deberse a una combinación de factores: desconocimiento de su utilidad, tiempos de respuesta prolongados o falta de protocolos estandarizados para su indicación.

El impacto clínico de no identificar resistencias es significativo: la persistencia sintomática, el uso reiterado de esquemas ineficaces y la frustración tanto del paciente como del médico tratante generan una carga emocional y económica considerable.

Por el contrario, La vigilancia continua de los cambios en la distribución de las especies y la susceptibilidad a los antifúngicos permite: justar el tratamiento de forma específica, evitar el uso innecesario de antifúngicos, prevenir la elección de cepas multirresistentes, mejorar la calidad de vida de las pacientes.

La experiencia presentada refuerza la necesidad de concientizar a los equipos de salud sobre la importancia de solicitar estudios de sensibilidad en casos de CVV que no responden al tratamiento convencional. Asimismo, se recomienda establecer protocolos de laboratorio que permitan la identificación de especies y determinación rápida de resistencia antifúngica, especialmente ante la sospecha de *Nakaseomyces glabrata* y *Pichia kudriavzevii* u otras especies emergentes.

Conclusión

La vulvovaginitis por *Candida spp.* resistente al fluconazol representa una problemática creciente en la práctica ginecológica. La implementación sistemática del antifungigrama, especialmente en casos refractarios, puede ser clave para optimizar el tratamiento y reducir el impacto negativo de las infecciones recurrentes. Promover el uso racional de antifúngicos y fortalecer la colaboración entre laboratorios y equipos clínicos es esencial para un abordaje efectivo de esta entidad.

Bibliografía

- 1.CLSI M44-Method for Antifungal Disk Diffusion Susceptibility Testing of Yeasts.
- 2.Fan S, Liu X, Wu C, Xu L, Li J. Vaginal nystatin versus oral fluconazole for the treatment for recurrent vulvovaginal candidiasis. Mycopathologia. 2015;179(1-2):95-101.
- 3.Bradfield Strydom M, Khan S, Walpola RL, Ware RS, Tiralongo E. Interplay of the microbiome and antifungal therapy in recurrent vulvovaginal candidiasis (RVVC): A narrative review. Journal of medical microbiology. 2023;72(5).
- 4.Sobel JD, Sobel R. Current treatment options for vulvovaginal candidiasis caused by azole-resistant *Candida* species. Expert opinion on pharmacotherapy. 2018;19(9):971-7.
- 5.Sun Z, Ge X, Qiu B, Xiang Z, Jiang C, Wu J, et al. Vulvovaginal candidiasis and vaginal microflora interaction: Microflora changes and

probiotic therapy. *Frontiers in cellular and infection microbiology*. 2023; 13:1123026.

6.Satora M, Grunwald A, Zaremba B, Frankowska K, Żak K, Tarkowski R, et al. Treatment of Vulvovaginal Candidiasis-An Overview of Guidelines and the Latest Treatment Methods. *Journal of clinical medicine*. 2023;12(16).

7.Nguyen Y, Lee A, Fischer G. Quality of life in patients with chronic vulvovaginal candidiasis: A before and after study on the impact of oral fluconazole therapy. *The Australasian journal of dermatology*. 2017;58(4): e176-e81.

8.Crouss T, Sobel JD, Smith K, Nyirjesy P. Long-Term Outcomes of Women with Recurrent Vulvovaginal Candidiasis After a Course of Maintenance Antifungal Therapy. *Journal of lower genital tract disease*. 2018;22(4):382-6.

9.Hendrickson JA, Hu C, Aitken SL, Beyda N. Antifungal Resistance: a Concerning Trend for the Present and Future. *Current infectious disease reports*. 2019;21(12):47.

10.Chen Z, Jin J, Chen H, Chen Y, Feng S. The bacterial communities in vagina of different Candida species-associated vulvovaginal candidiasis. *Microbial pathogenesis*. 2023; 177:106037.

11.Lírio J, Giraldo PC, Amaral RL, Sarmento ACA, Costa APF, Gonçalves AK. Antifungal (oral and vaginal) therapy for recurrent vulvovaginal candidiasis: a systematic review protocol. *BMJ Open*. 2019;9(5): e027489.

12.Leusink P, van de Pasch S, Teunissen D, Laan ET, Lagro-Janssen AL. The Relationship Between Vulvovaginal Candidiasis and Provoked Vulvodynia: A Systematic Review. *The journal of sexual medicine*. 2018;15(9):1310-21.

13.Mushi MF, Olum R, Bongomin F. Prevalence, antifungal susceptibility and

etiology of vulvovaginal candidiasis in sub-Saharan Africa: a systematic review with meta-analysis and meta-regression. *Medical mycology*. 2022;60(7).

14.Waikhom SD, Afeke I, Kwawu GS, Mbroh HK, Osei GY, Louis B, et al. Prevalence of vulvovaginal candidiasis among pregnant women in the Ho municipality, Ghana: species identification and antifungal susceptibility of Candida isolates. *BMC pregnancy and childbirth*. 2020;20(1):266.

15.Maraki S, Mavromanolaki VE, Stafylaki D, Nioti E, Hamilos G, Kasimati A. Epidemiology and antifungal susceptibility patterns of Candida isolates from Greek women with vulvovaginal candidiasis. *Mycoses*. 2019;62(8):692-7.

16.Sobel JD. Resistance to Fluconazole of Candida albicans in Vaginal Isolates: a 10-Year Study in a Clinical Referral Center. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2023;67(5): e00181-23.

17.Aniebue UU, Nwankwo TO, Nwafor MI. Vulvovaginal candidiasis in reproductive age women in Enugu Nigeria, clinical versus laboratory-assisted diagnosis. *Nigerian journal of clinical practice*. 2018;21(8):1017-22.

18.Sobel JD, Sebastian S, Boikov DA. A longitudinal study on fluconazole resistance in Candida albicans vaginal isolates. *Mycoses*. 2023;66(7):563-5.

