

ANÁLISIS DE LA UTILIDAD DIAGNÓSTICA DE LOS MEDIOS CROMÓGENOS PARA EL CRECIMIENTO DEL GÉNERO *CANDIDA*

Mónica Celeste Aranda-Torales¹, María Perla Carolina
Cabrera-Galeano¹ y Carlos Héctor Molinas-Duré¹

¹Carrera de Bioquímica (Asunción), Facultad de Medicina, Universidad del
Norte, Paraguay

RESUMEN

Candida spp. son levaduras diploides sexuales eucariotas. La candidiasis se considera una de las infecciones oportunistas más frecuente en seres humanos. En el mercado actual existen diferentes medios de cultivo con sustratos cromógenos como el CHROMagar *Candida*, CHROMagar CandidTM, *Candida* ID, ChromAgar *Candida*®, medio cromógeno BrilliancTM *Candida* Agar. El objetivo de este estudio fue analizar la utilidad diagnóstica de los medios cromógenos para el crecimiento del género *Candida*. El enfoque de la investigación fue observacional retrospectivo. La información procesada se obtuvo de CICCOC, ScieLo, Hinari y Elsevier, usando las palabras claves "medios cromógenos", "*Candida sp*", "sensibilidad", "especificidad", "valor predictivo". Diez artículos fueron seleccionados que contaban con los

datos necesarios. Valores altos de sensibilidad, especificidad y valores predictivos estuvieron relacionados con la cantidad de muestra utilizada, siendo directamente proporcionales. Rendimientos bajos se vincularon con la no utilización de un medio para el aislamiento primario a partir del espécimen biológico, lo que inducía a resultados falsos. En conclusión, al inicio de esta investigación se propuso como objetivo general analizar la utilidad diagnóstica de los medios cromógenos para el crecimiento del género *Candida*, especialmente de 3 especies que son las que se presentan con mayor frecuencia. Se destaca que las cuatro variables analizadas resultan ser esenciales para el correcto diagnóstico de los pacientes, dado que la identificación correcta del agente causal puede modificar la conducta terapéutica. Se destaca de todos los medios analizados el CHROMagar *Candida* (Becton-Dickinson).

ABSTRACT

Candida spp. correspond to eukaryotic sex diploid yeasts. Candidiasis is considered one of the most frequent opportunistic infections in humans. In the current market there are different culture media with chromogenic substrates such as CHROMagar *Candida*, CHROMagar *Candida*TM, *Candida* ID, ChromAgar *Candida*[®], chromogen medium BrillianceTM *Candida* Agar. The aim of this study was to analyze the diagnostic utility of chromogenic media for the growth of the genus *Candida*. The research approach was observational retrospective. The processed information was obtained from CICC0, ScieLo, Hinari and Elsevier, using the keywords "chromogenic media", "*Candida* sp", "sensitivity", "specificity", "predictive value". Ten articles were selected that had the necessary data. High values of sensitivity, specificity and predictive values were related to the amount of sample used, being directly proportional. Low yields were linked to the non-use of a means for primary isolation from the biological specimen, which led to false results. In conclusion, at the beginning of this research it was proposed as an overall

goal to analyze the diagnostic utility of chromogenic media for the growth of the *Candida* genus, especially of 3 species that are the ones that occur most frequently. It is highlighted that the 4 variables analyzed are essential for the correct diagnosis of patients, since the correct identification of the causative agent can modify the therapeutic behavior. The CHROMagar *Candida* (Becton-Dickinson) stands out from all the media analyzed.

INTRODUCCIÓN

Candida spp. son levaduras diploides sexuales eucariotas del reino Fungi, de las cuales se han identificado más de 150 especies. Sólo un pequeño número son patógenos humanos. Los miembros del género *Candida* son muy heterogéneos por lo que crecen como levaduras (blastosporas) o en forma filamentosa (pseudohifas, pseudomicelio) (1). La candidiasis es una infección cosmopolita. Se considera una de las infecciones oportunistas más frecuente en seres humanos. El principal agente es *Candida albicans*, pero pueden estar implicadas otras especies de *Candida*, como, *Candida dubliniensis*, *Candida glabrata*, *Candida famata*, *Candida krusei*, *C. lusitaniae*, *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis*, y otras.

Su incidencia ha aumentado considerablemente en los últimos 20 años. Las levaduras son causantes del 7% de las micosis, el 25% de las micosis superficiales y entre el 75% y 88% de las infecciones fúngicas nosocomiales. Afecta a individuos de cualquier edad, sexo o grupo étnico (2). En Paraguay, se reportaron 2363 casos en el 2010, 1764 casos en el 2011, y 4017 casos en el 2015, según el anuario de las enfermedades registradas en los servicios del Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social (3–5).

Actualmente en el mercado existen diferentes medios de cultivo con sustratos cromógenos que han demostrado su indudable valor como herramienta para el diagnóstico presuntivo de levaduras. Entre ellos podemos citar CHROMagar *Candida*, CHROMagar *Candida*TM, *Candida* ID,

CHROMagar *Candida*®, medio cromógeno Brilliance™ *Candida* Agar.

La importancia de este trabajo de investigación radica en comparar la sensibilidad, especificidad, valor predictivo, de los citados medios de cultivos. El objetivo de este estudio es analizar la utilidad diagnóstica de los medios cromógenos para el crecimiento del género *Cándida*. El enfoque de la investigación es observacional-documental, retrospectivo, de corte transversal.

MATERIAL Y MÉTODO

Este fue un estudio observacional documental retrospectivo. Con respecto a los buscadores, la información procesada se obtuvo de CICCOC, ScieLo, Hinari, Google Scholar y Elsevier. Se usaron las siguientes palabras claves: "medios cromógenos", "*Candida* sp", "sensibilidad", "especificidad", "valor predictivo". Se identificaron 20 artículos en la literatura, accesibles. De estos 20 artículos, 10 fueron eliminados porque no contaban con todos los datos necesarios. Por lo tanto, el análisis incluyó 10 artículos, según se muestra en el Cuadro 1.

Cuadro 1. Artículos seleccionados para el estudio, incluyendo medios cromógenos y número de muestras.

Fuente	Medio	N.º muestras
Ballesté et al.(6)	CHROMagar <i>Candida</i> ™	127
Quindós et al.(7)	<i>Candida</i> ID	779
García-Martos et al. (8)	CHROMagar <i>Candida</i> (Becton-Dickinson)	2230

Fuente	Medio	N.º muestras
Estrada-Barraza et al. (9)	Chromagar Candida®	79
Hernández et al.(10)	Brilliance™ Candida Agar	436
Souza et al.(11)	CHROMagar Candida (France)	89
Alfonso et al.(12)	Brilliance™ Candida Agar	240
Cortés et al.(13)	CHROMagar™ Candida y ID2™ Candida	100
Godoy et al(14)	Albicans ID	190
Faraz et al.(15)	CHROMagar Candida	72

RESULTADOS

El Cuadro 2 muestra el origen de las cepas, medios de reisolamiento y examen previo reportados en los artículos analizados. El Cuadro 3 muestra los valores reportados de las variables de interés en los estudios analizados.

Cuadro 2. Origen de las muestras, medios de aislamiento y exámenes previos.

Fuente	Origen de las muestras	Medio de reisolamiento	Examen previo
Ballesté <i>et al.</i> (6)	100 de especímenes biológicos; 17 de la Micoteca del Departamento de Parasitología y Micología del Instituto de Higiene (IHM) y 10 (ATCC) del (NCCLS)	Agar peptonado y agar glucosado de Sabouraud	Metodología convencional: morfología macro y microscópica de la colonias

Fuente	Origen de las muestras	Medio de reislamiento	Examen previo
Quindós <i>et al.</i> (7)	Aislamiento clínico y cepas de colección	Agar glucosado de Sabouraud	Prueba de producción de tubo germinal
García-Martos <i>et al.</i> (8)	Muestras clínicas de pacientes del Hospital Universitario Puerta del Mar de Cádiz	Agar de Sabouraud con cloranfenicol	No disponible
Estrada-Barraza <i>et al.</i> (9)	Muestras clínicas de pacientes con sospecha de candidiasis sistémica o diseminada	No disponible	No disponible
Hernández <i>et al.</i> (10)	Levaduras recolectadas durante examen clínico	No disponible	No disponible
Souza <i>et al.</i> (11)	Muestras de pacientes que acudieron al ISCMPA	No disponible	Prueba del tubo germinal
Alfonso <i>et al.</i> (12)	Las levaduras de muestras clínicas de pacientes de 3 Hospitales del GCBA	Agar glucosado de Sabouraud	Métodos convencionales
Cortés <i>et al.</i> (13)	Muestra de pacientes del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE	Agar dextrosa Sabouraud	No disponible
Godoy <i>et al.</i> (14)	Cepas almacenadas en el Banco de Microorganismos del Laboratorio Especial de Micología, EPM-UNIFESP	Agar glucosado de Sabouraud	Morfología microscópica y pruebas bioquímicas realizadas con galería API-32C
Faraz <i>et al.</i> (15)	Muestras clínica de pacientes del Laboratorio Microbiológico de King Khalid, Hospital Al-Majmaah	No disponible	Identificación microscópica

Cuadro 3. Porcentajes de sensibilidad (S), especificidad (E), valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN), y color de las colonias. ND: No disponible.

Fuente	Especies	Color	S	E	VPP	VPN
Ballesté et al.(6)	<i>C. albicans</i>	Verde	88	96	97	84
	<i>C. tropicalis</i>	Azul	96	88	84	97
	<i>C. glabrata</i>	Blanco-amarillo	96	88	84	97
Quindós et al.(7)	<i>C. albicans</i>	Azul	98	99	99	97
	<i>C. tropicalis</i>	Rosado	100	99	95	100
	<i>C. glabrata</i>	ND	ND	ND	ND	ND
García-Martos et al. (8)	<i>C. albicans</i>	Verde	100	100	100	ND
	<i>C. tropicalis</i>	Azul-rosa	100	100	100	ND
	<i>C. glabrata</i>	Lila	97	100	97	ND
Estrada-Barraza et al. (9)	<i>C. albicans</i>	ND	98	100	ND	ND
	<i>C. tropicalis</i>	ND	100	95	ND	ND
	<i>C. glabrata</i>	ND	100	100	ND	ND
Hernández et al.(10)	<i>C. albicans</i>	Verde	100	98	97	100

Fuente	Especies	Color	S	E	VPP	VPN
	<i>C. tropicalis</i>	Azul	94	98	89	94
	<i>C. glabrata</i>	Café	93	97	ND	ND
Souza et al.(11)	<i>C. albicans</i>	Verde	79	89	76	90
	<i>C. tropicalis</i>	Azul	46	95	80	81
	<i>C. glabrata</i>	ND	ND	ND	ND	ND
Alfonso et al.(12)	<i>C. albicans</i>	Verde	85	92	73	96
	<i>C. tropicalis</i>	Azul	61	98	84	94
	<i>C. glabrata</i>	Café	97	99	98	99
Cortés et al.(13)	<i>C. albicans</i>	Verde	94	81	ND	ND
	<i>C. tropicalis</i>	Azul	ND	ND	ND	ND
	<i>C. glabrata</i>	Rosado	ND	ND	ND	ND
	<i>C. albicans</i>	Azul	90	70	ND	ND
	<i>C. tropicalis</i>	Rosado	ND	ND	ND	ND
Godoy et al(14)	<i>C. albicans</i>	Verde	100	90	88	100
	<i>C. tropicalis</i>	ND	ND	ND	ND	ND

Fuente	Especies	Color	S	E	VPP	VPN
	<i>C. glabrata</i>	ND	ND	ND	ND	ND
Faraz et al.(15)	<i>C. albicans</i>	Verde	100	97	97	100
	<i>C. tropicalis</i>	Azul	85	98	86	99
	<i>C. glabrata</i>	Lila	100	88	74	100

DISCUSIÓN

En el Cuadro 1 aparecen los autores de los artículos científicos seleccionados. García *et al.* fueron los que utilizaron la mayor cantidad de muestras (8), mientras que Faraz *et al.* fueron los que utilizaron la menor cantidad (15). En total se registraron 4342 y en promedio 434 muestras. En el Cuadro 2 se observan de donde fueron obtenidas las muestras. El 80% de las muestras provenía de aislamientos clínicos y el 20% provenía de Bancos de Microbiología y Micología. El medio de reaslamiento más utilizado fue el de Agar glucosado de Sabouraud. Entre los exámenes previos más utilizados estuvieron la metodología convencional (morfología macro y microscópica de la colonias) y la prueba del tubo germinal. Cabe destacar que en algunos casos no se utilizó medio de reaslamiento ni se realizó examen previo.

En el Cuadro 3 se puede apreciar que el mayor valor de sensibilidad para *C. albicans* es del 100%. Estos valores corresponden a los medios CHROMagar *Candida* (11) – relacionado a la producción de clamisdospora, fermentación y asimilación de compuestos de carbono –, Brilliance™ *Candida* agar(12) – debido a su carácter seriado – y Albicans ID (9). El menor valor fue de 79%, correspondiente al medio CHROMagar

Candida(Francia) (7). Esto puede ser debido a la cantidad de muestra y a que la misma fue obtenida a partir del hemocultivo. El mayor valor de especificidad fue del 100% para los medios CHROMagar *Candida* (Becton-Dickinson) (11) y Chromagar *Candida*® (6) y el menor fue de 70% para ID2™ *Candida*.

El porcentaje mayor del valor predictivo positivo fue del 100% para el medio CHROMagar *Cándida* (Becton-Dickinson) (11). Esto es debido a que este medio facilita en mayor medida el estudio de la morfología colonial y permite diferenciar con más precisión incluso identificar distintas especies. El menor valor fue de 73% para el medio Brillance *Candida* Agar (7). Esto se pudo dar debido a que este estudio fue realizado en distintos centros, por lo que existieron variaciones en la subjetividad en la observación realizada por distintas personas. El porcentaje mayor del valor predictivo negativo fue del 100% para el medio Brillance™ *Candida* Agar (12) y Albicans ID (10) y el menor fue de 81% para CHROMagar *Cándida*.

El mayor valor de sensibilidad para *C. tropicalis* fue del 100%. Correspondió a los medios CHROMagar *Candida* (Becton-Dickinson), Chromagar *Candida* y *Candida* ID (6,11,15). El menor valor fue de 46%, correspondiente al medio CHROMagar *Candida* (Francia) (12). Esto pudo haber sido a que otras especies de *Candida* también pueden presentar pigmentación rosada en las colonias. El mayor valor de especificidad fue del 100% para el medio CHROMagar *Cándida* (Becton-Dickinson)(11) y el menor fue de 81% para CHROMagar *Candita*™ (14). El porcentaje mayor del valor predictivo positivo fue del 100% para el medio CHROMagar *Cándida* (Becton-Dickinson) (11) y el menor fue de 80% para el medio CHROMagar *Candida* (Francia) (12). El porcentaje mayor del valor predictivo negativo fue del 100% para el medio *Candida* ID (15). Esto fue por la detección de una actividad enzimática diferente. El menor valor fue de 81% para CHROMagar *Candida* (Francia) (12).

El mayor valor de sensibilidad para *C. glabrata* fue del 100% y correspondieron a los medios CHROMagar *Candida* (15) y ChroMagar *Candida*® (6), debido a las filamentaciones variables que presentaron. El menor valor fue de 93%, correspondiente al medio Brilliance™ *Candida* agar (12), debido a la ausencia de filamentación en presencia de blastoconidias. El mayor valor de especificidad fue del 100% para el medio ChroMagar *Cándida*® (6), en vista de las filamentaciones variables. El menor valor fue de 88% para CHROMagar *Candida* (15). La limitación de este estudio fue la cantidad de muestras.

El porcentaje mayor del valor predictivo positivo fue del 98% para el medio Brilliance *Candida* agar (7) y el menor fue de 84% para el medio CHROMagar *Candida* (15). El porcentaje mayor del valor predictivo negativo fue del 100% para el medio CHROMagar *Candida* (15) y el menor fue de 97% para CHROMagar *Candida*™ (6).

El buen rendimiento obtenido por García *et al.* estuvo dado por factores como lectura de las placas a las 72 h para apreciar el color y prolongar el cultivo hasta los cinco días para apreciar mejor otras características de las colonias (8). Además, fue el estudio que utilizó la mayor cantidad de muestras. El bajo rendimiento obtenido por Souza *et al.* con respecto a los demás pudo haber estado influido porque el tipo de muestra fue el hemocultivo (11). Además, no se utilizó un medio para el aislamiento primario a partir del espécimen biológico ya que induce a resultados falsos fundamentalmente cuando identifica a las especies como “no albicans” Alfonso *et al.* sostienen que los datos de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo no son tan elevados dado que los medios identifican presuntivamente varias especies de levaduras (12). Además, existen variaciones que se deben a la subjetividad en la observación realizada por distintas personas.

En conclusión, al inicio de esta investigación se propuso como objetivo general analizar la utilidad diagnóstica de los medios cromógenos para el crecimiento del género *Cándida*, especialmente de tres especies que son las que se presentan con mayor frecuencia. Se destaca que las cuatro variables analizadas resultaron ser esenciales para el correcto diagnóstico de los pacientes, dado que la identificación correcta del agente causal puede modificar la conducta terapéutica. Sobresale de entre todos los medios analizados el CHROMagar *Candida* (Becton-Dickinson). Por otra parte, de acuerdo con este estudio se infiere que no es posible prescindir del estudio morfológico en los medios mencionados anteriormente. El estudio morfológico ofrece muchas facilidades para el reconocimiento de distintas especies que pueden coexistir en una misma muestra clínica.

RECONOCIMIENTOS

Este artículo ha sido seleccionado por el Comité Científico del Programa de Iniciación Científica e Incentivo a la Investigación (PRICILA) como mejor artículo en el área de Medicina de la Facultad de Medicina de la ciudad de Asunción durante el Ciclo 1 (2019-2020). PRICILA es gestionado por la Dirección de Investigación y Divulgación Científica en conjunto con las Supervisiones de Facultades de Asunción y de Facultades Comunitarias, con fondos proveídos por el BBVA Paraguay y el Rectorado de la Universidad del Norte. Más información sobre PRICILA se encuentra disponible en <http://investigacion.uninorte.edu.py/pricila/>.

Para adecuarse al estilo de publicación de la Revista UniNorte de Medicina y Ciencias de la Salud (<http://investigacion.uninorte.edu.py/rev-un-med>), el contenido original ha sido modificado por la Oficina Editorial (editorial@uninorte.edu.py).

Correspondencia: Dr. Carlos Molinas, Facultad de Medicina, Universidad del Norte, Asunción, Paraguay
(carlos.molidure@gmail.com)

Fecha de recepción: 1 de noviembre de 2019

Fecha de aceptación: 22 de diciembre de 2019

Fecha de publicación: 25 de noviembre de 2020

REFERENCIAS

1. López-Ávila K, Dzul-Rosado KR, Lugo-Caballero C, Arias-León JJ, Zavala-Castro JE. Mecanismos de resistencia antifúngica de los azoles en *Candida albicans*: Una revisión. Rev Biomed (Internet). 2016 Sep (cited 2020 Feb 26);27(3):127–36. Available from: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=67960>
2. Biasoli M. Candidiasis (Internet). Centro de Referencia de Micología; 2013. Available from: https://www.fbioyf.unr.edu.ar/evirtual/file.php/118/MATERIALES_2013/TEORICOS_2013/CANDIDIASIS_2013-1.pdf
3. Dirección General de Estadística E y C. Anuario Estadístico del Paraguay (Internet). Paraguay: Gobierno de la República del Paraguay; 2013. Available from: <https://www.dgeec.gov.py/Publicaciones/Biblioteca/anuario2013/Anuario%20Estadistico%202013.pdf>
4. Dirección General de Estadística E y C. Anuario Estadístico del Paraguay (Internet). Paraguay: Gobierno de la República del Paraguay; 2014. Available from: <https://www.dgeec.gov.py/Publicaciones/Biblioteca/anuario2014/Anuario%20Estadistico%202014.pdf>
5. Dirección General de Estadística E y C. Anuario Estadístico del Paraguay (Internet). Paraguay: Gobierno de la República del Paraguay; 2015. Available from: <https://www.dgeec.gov.py/Publicaciones/Biblioteca/anuario2015/Anuario%20Estadistico%202015.pdf>
6. Ballesté R, Arteta Z, Fernández N, Cristina M, Mousqués N, Xavier B, et al. Evaluación del medio cromógeno CHROMagar *Candida*™ para la

- identificación de levaduras de interés médico. Rev Med Urug (Internet). 2005 (cited 2020 Feb 26);21(3):186–93. Available from: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1688-03902005000300003&lng=es&nrm=iso&tlng=es
7. Quindós G, Alonso-Vargas R, Helou S, Arechavala A, Martín-Mazuelos E. Evaluación micológica de un nuevo medio de cultivo cromógeno (Candida ID®) para el aislamiento e identificación presuntiva de *Candida albicans* y otras levaduras de interés médico. Rev Iberoam Micol. 2001;18:23–8.
 8. García-Martos P, García-Agudo R, Hernández JM, Marín P, Tallero E. Identificación de levaduras de interés clínico en el medio de cultivo CHROMagar Candida. Rev Iberoam Micol. 1998;15:131–5.
 9. Estrada-Barraza D, Dávalos Martínez A, Flores-Padilla L, Mendoza-De Elias R, Sánchez-Vargas LO. Comparación entre métodos convencionales, ChromAgar Candida® y el método de la PCR para la identificación de especies de *Candida* en aislamientos clínicos. Rev Iberoam Micol (Internet). 2011 (cited 2020 Feb 26);28(1):36–42. Available from: <http://www.elsevier.es/es-revista-revista-iberoamericana-micologia-290-articulo-comparacion-entre-metodos-convencionales-chromagar-S1130140610001105>
 10. Hernández-Botero JS, Pérez-Cárdenas JE. Identificación de *Candida glabrata* y otras especies comunes del género *Candida* mediante el uso secuencial del medio de cultivo cromógeno y la prueba del tubo germinal. Iatreia (Internet). 2015 (cited 2020 Feb 26);28(4):355–67. Available from: <https://aprendeonline.udea.edu.co/revistas/index.php/iatreia/article/view/20727>
 11. Souza MN, Ortiz SO, Mello MM, Oliveira F de M, Severo LC, Goebel CS. Comparison between four usual methods of identification of *Candida* species. Rev Inst Med Trop Sao Paulo (Internet). 2015 (cited 2020 Feb 26);57(4):281–7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4616911/>
 12. Alfonso C, López M, Arechavala A, Perrone M del C, Guelfand L, Bianchi M. Identificación presuntiva de *Candida* spp. Y de otras levaduras de importancia clínica: Utilidad de Brilliance Candida Agar. Rev Iberoam Micol (Internet). 2010 (cited 2020 Feb 26);27(2):90–3. Available from: <http://www.elsevier.es/es-revista-revista-iberoamericana-micologia-290-articulo-identificacion-presuntiva-candida-spp-otras-S1130140610000161>
 13. Cortés Figueroa AÁ, Aguilar Santana A, Carrera Martínez Ó, Juárez S, Bazán Mora E, Castañón Olivares LR. Sensibilidad y especificidad entre

- dos medios cromogénicos para la identificación de *Candida* spp. *Enf Inf Microbiol*. 2010;30(3):78–82.
14. Godoy P, Almeida LP, Lopes Colombo A. Identificación de *Candida albicans* utilizando el medio cromogénico Albicans ID. *Rev Iberoam Micol*. 2001;18:197–9.
 15. Faraz A, Ghaffar UB, Ansari T, Sami W. Evaluation of diagnostic efficacy of CHROMagar for differentiation and identification of common *Candida* species. *ISRA Medical Journal*. 2016;8(4):224–7.