

ACTIVIDAD IN VITRO DE CLINDAMICINA-KETOCONAZOL SOBRE BIOPELICULAS DE CANDIDA SPP DE ORIGEN UROGENITAL Y SOBRE BIOPELICULAS DE CONTENIDO DEL TRACTO GENITAL INFERIOR VAGINAL NORMAL Y CON INFECCIONES ENDOGENAS

Investigadores USAL:

Directora Farinati, Alicia (farinati.alicia@usal.edu.ar); Orsini, Adrián; Marques, Melina; Villanueva, Rubén

Alumnos Practicantes USAL:

Souto, Agustina; Semeschenko, Daniyil; Santalucía, Martín

Resumen

La mucosa vaginal ha sido utilizada largamente para la administración de antimicrobianos destinados al tratamiento de infecciones endógenas del tracto genital inferior (IETGI) en mujeres embarazadas y no embarazadas. *Candida* spp elabora biopelículas (BP) y su formación es un proceso complejo que requiere que las células fúngicas establezcan múltiples interacciones con el medio. Las BP están rodeadas por un exopolímero (EPM) que puede restringir la actividad de anticuerpos, la difusión de sustancias y unirse a los antimicrobianos (AM), limitando su acción. Los antimicrobianos (AM) en general y los antimicóticos en particular (AMC) pueden tener dificultades para llegar a las células dentro del EPM. Muchas de las fórmulas que se emplean para el tratamiento empírico usan combinaciones inapropiadas con limitada o nula actividad sobre las BP. Nos propusimos demostrar que la actividad de la clindamicina (CLI) en fórmula dual de con ketoconazol (KET) actúa sobre BP *Candida albicans* (CA) y especies no *albicans* de *Candida* (NAC). Estudiamos la actividad de clindamicina-ketoconazol (CK) sobre la adherencia y dispersión de BP de 8 aislamientos vaginales de CA y 7 de CNA. Se demostró poca influencia de CK en la adherencia pero sí en la dispersión. En las BP de las muestras clínicas no aparecieron hifas ni otro elemento micótico. El uso de CK en BP de *Candida* spp resulta en una adecuada penetración del AMC. La Clindamicina no interfiere con la acción del ketoconazol sino que promovería su actividad anticandida modificando posiblemente estructuras de superficie y la del EP por inhibición de las moléculas que facilitan la expresión del mismo. In vivo promueve la actividad inmunomoduladora que no se puede demostrar con este modelo in vitro. Su uso combinado en fórmulas duales facilitaría la actividad del AMC sobre *Candida* spp actuando como inhibidora o modificadora de las BP mediante la dispersión del EPM.

Palabras clave: clindamicina-ketoconazol; biopelículas, *Candida* spp, infecciones urogenitales.

Abstract

The vagina has been used as a mucosal drug delivery route for a long time mainly for treating endogenous vaginal tract infections (IETGI) in pregnant and non pregnant women. *Candida* spp made

biofilms (BP) and its formation is a complex process that requires fungal cells establish multiple interactions with the environment. They are enclosed within an exopolymer matrix (EPM) that can restrict the diffusion of substances and join the antimicrobial (AM) , limiting its action . Antimicrobial (AM) in general and in particular antifungal (AMC) may struggle to reach the cells within the EPM. These formulas usually have wrong or improper combinations of antimicrobial agents with limited or null action over BP. Our aim was to study the behavior in vitro of *Candida* spp BP under influence of clindamycin-ketoconazole (CK) compared with clindamycin (CLI) and ketoconazole (KET) alone and analyze the performance of CLI over BP EPM. We studied the activity of CK, CLI and KET on adherence and dispersion over 8 isolates of *Candida albicans* (CA) and 7 non *albicans Candida* (CNA) from women with and without IETGI. The performance of CK was higher than the K over the CA and mainly CK BP. BP in clinical samples did not appear or fungal hyphae. The use of CK BP *Candida* spp shows adequate penetration of AMC. Clindamycin not interfere with the action of ketoconazole but promote their anti-candida activity possibly modifying surface structures and EP by inhibiting molecules which facilitates its expression In vivo it produces the immunomodulatory activity that can not be proved by this in vitro model. Their combined use in formulas can facilitate dual activity against *Candida* spp AMC acting as an inhibitor or modifying the BP by dispersing the EPM .

Keywords: Clindamycin-ketoconazole; biofilms; *Candida* spp; urogenital infections