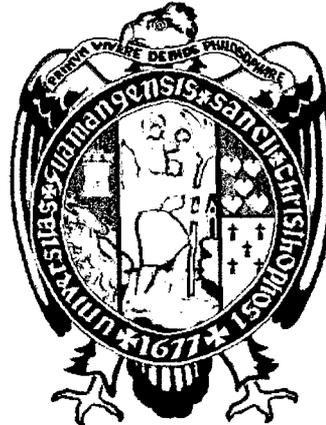


**UNIVERSIDAD NACIONAL DE SAN
CRISTÓBAL DE HUAMANGA
FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS
ESCUELA DE FORMACIÓN PROFESIONAL DE BIOLOGÍA**



**Sensibilidad antifúngica de especies de *Candida*
aisladas de secreción vaginal de gestantes que
acuden al Hospital Regional "Miguel Ángel Mariscal
Llerena", Ayacucho 2014.**

**TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO PROFESIONAL DE
BIÓLOGO CON MENCIÓN EN LA ESPECIALIDAD DE
MICROBIOLOGÍA**

Presentado por:
Bach. OSCCO CCORAHUA, Lusber

AYACUCHO-PERÚ
2015

Tesis
B726
Osc
Ej. 1

A mis padres y hermanos

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga, gracias a todos los maestros que contribuyeron en mi formación, a aquellas figuras a seguir, que incentivaron día a día nuestro deseo de adquirir nuevos conocimientos. Gracias por su tiempo, por su apoyo así como por la sabiduría que nos transmitieron en el desarrollo de nuestra formación profesional.

Al Blgo. Avelino Cordero Condori, Director del Laboratorio de Referencia Regional de Salud Ayacucho por darme la oportunidad de ejecutar la tesis en los ambientes del laboratorio que dirige.

Al Blgo. Rubén Tenorio Lagos encargado de área de Micología del Laboratorio de Referencia Regional de Salud Ayacucho por su participación como asesor externo y darme motivación a realizar el estudio.

A las obstetras Odilia Tenorio De La Cruz y Juany Garagondo Balboa encargadas del servicio de maternidad y preventorio de cáncer respectivamente por su apoyo en la recolección de la muestra biológica.

Al Blgo. Mg. Serapio Romero Gavilán por su participación como asesor principal, por su constante apoyo, dedicación, preocupación y atención que fueron fundamentales en la realización de la tesis.

ÍNDICE GENERAL

| | Página |
|--|------------|
| DEDICATORIA | iii |
| AGRADECIMIENTOS | v |
| ÍNDICE | vii |
| RESUMEN | xi |
| I. INTRODUCCIÓN | 1 |
| II. MARCO TEÓRICO | 3 |
| 2.1. Antecedentes del estudio | 3 |
| 2.2. Candidiasis | 7 |
| 2.3. Agente etiológicos | 7 |
| 2.4. <i>Candida</i> | 7 |
| 2.5. Taxonomía | 7 |
| 2.6. Signos y síntomas | 7 |
| 2.7. Diagnóstico | 8 |
| III. MATERIALES Y MÉTODOS | 15 |
| 3.1. Zona de estudio | 15 |
| 3.2. Diseño de estudio | 15 |
| 3.3. Definición de la población | 15 |
| 3.4. Definición de la muestra | 15 |
| 3.5. Criterios de inclusión | 15 |
| 3.6. Criterios de exclusión | 16 |
| 3.7. Procedimiento a realizar | 16 |
| 3.8. Recolección de la muestra biológica | 16 |
| 3.9. Procesamiento en el Laboratorio de Referencia Regional para la identificación y pruebas de sensibilidad de las especies de <i>Candida</i> . | 17 |
| 3.10. Sensibilidad antifúngica: método de difusión en Agar | 19 |
| 3.11. Análisis y procesamiento de datos | 19 |
| IV. RESULTADOS | 21 |
| V. DISCUSIÓN | 29 |
| VI. CONCLUSIONES | 37 |
| VII. RECOMENDACIONES | 39 |
| VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 41 |
| ANEXOS | 44 |

ÍNDICE DE CUADROS

| | Página |
|---|--------|
| Tabla 1. Frecuencia de Candidiasis de gestantes que acuden al Hospital "Miguel Ángel Mariscal Llerena" de Ayacucho, durante los meses de julio a diciembre de 2014. | 21 |
| Tabla 2. Especies de <i>Candida</i> aisladas de secreción vaginal de gestantes que acuden al Hospital "Miguel Ángel Mariscal Llerena" de Ayacucho, durante los meses de julio a diciembre de 2014. | 22 |
| Tabla 3. Sensibilidad antifúngica al fluconazol de especies de <i>Candida</i> aisladas de secreción vaginal de gestantes que acuden al Hospital "Miguel Ángel Mariscal Llerena" de Ayacucho, durante los meses de julio a diciembre de 2014. | 23 |
| Tabla 4. Sensibilidad antifúngica al voriconazol de especies de <i>Candida</i> aisladas de secreción vaginal de gestantes que acuden al Hospital Miguel Ángel Mariscal Llerena de Ayacucho, durante los meses de julio a diciembre de 2014. | 24 |
| Tabla 5. Frecuencia de candidiasis, con relación a la edad de gestantes que acuden al Hospital "Miguel Ángel Mariscal Llerena" de Ayacucho, durante los meses de julio a diciembre de 2014. | 25 |
| Tabla 6. Frecuencia de candidiasis, con relación al estado civil de gestantes que acuden al Hospital "Miguel Ángel Mariscal Llerena" de Ayacucho, durante los meses de julio a diciembre de 2014. | 26 |
| Tabla 7. Frecuencia de candidiasis con relación a la edad gestacional de gestantes que acuden al Hospital "Miguel Ángel Mariscal Llerena" de Ayacucho, durante los meses de julio a diciembre de 2014. | 27 |
| Tabla 8. Frecuencia de candidiasis con relación al grado de instrucción de gestantes que acuden al Hospital "Miguel Ángel Mariscal Llerena" de Ayacucho, durante los meses de julio a diciembre de 2014. | 28 |

ÍNDICE DE FIGURAS

| | | Página |
|------------------|--|--------|
| Figura 1. | Colonias de <i>Candida</i> en Crom agar. | 46 |
| Figura 2. | Entrevistando a una gestante en el servicio de gineco-obstetricia del HRA. | 47 |
| Figura 3. | Procesando las muestras de cepas de <i>Candida</i> en el área de micología del Laboratorio de Referencia Regional de Ayacucho. | 48 |
| Figura 4. | Ambiente de Micología del Laboratorio de Referencia Regional de Salud pública de Ayacucho | 49 |
| Figura 5. | Viales con cepas de <i>Candida</i> (izquierda), placas petri con cepas de <i>Candida</i> (derecha). | 50 |
| Figura 6. | Halos de la susceptibilidad de las candidas frente a los antifúngicos en una placa conteniendo agar muller hinton. | 51 |
| Figura 7. | Reacción de pruebas bioquímicas para <i>Candida albicans</i> . | 52 |

ÍNDICE DE ANEXOS

| | Página |
|---|--------|
| ANEXO 1. Consentimiento Informado | 44 |
| ANEXO 2. Ficha de recolección de datos | 45 |
| ANEXO 3. Figura 1. | 46 |
| ANEXO 4. Figura 2. | 47 |
| ANEXO 5. Figura 3. | 48 |
| ANEXO 6. Figura 4. | 49 |
| ANEXO 7. Figura 5. | 50 |
| ANEXO 8. Figura 6. | 51 |
| ANEXO 9. Figura 7. | 52 |
| ANEXO 10. Leyenda de base de datos | 53 |
| ANEXO 11. Base de datos | 54 |
| ANEXO 12. Matriz de consistencia | 57 |

RESUMEN

La candidiasis vulvovaginal afecta a una elevada proporción de mujeres embarazadas y la especie de *Candida* aislada con mayor frecuencia de las secreciones vaginales es *Candida albicans*, no obstante la aparición de especies diferentes de mayor resistencia frente a los antifúngicos de uso comercial, generan la necesidad de llegar al diagnóstico de especie y determinación del patrón de sensibilidad antifúngica. El trabajo se desarrolló en el Hospital Regional "Miguel Ángel Mariscal Llerena" de Ayacucho. La población a investigar fueron mujeres gestantes que acudieron a la atención médica durante el periodo de seis meses que duró el estudio, y la muestra quedó conformada por 72 pacientes, seleccionados bajo criterios de inclusión y exclusión. Las muestras de secreción vaginal fueron recolectadas por profesionales trabajadoras del Servicio de Prevención de Cáncer; las muestras fueron analizadas por el examen directo y cultivo en Agar Sabouraud, la identificación se realizó a través de la observación del tubo germinativo, asimilación de azúcares, cultivo en CROM agar, producción de clamidospora y prueba de la ureasa, mientras que para realizar la sensibilidad antifúngica se utilizó el método de disco difusión en agar. Los datos epidemiológicos se colectaron en una ficha. Se encontró que 39 (54,2%) presentaron candidiasis, 84,6% correspondió a *C. albicans* seguida de *C. guilliermondii* 15,4%. El 89,7% de las cepas fueron sensibles al fluconazol y 94,9% al voriconazol. Entre otros resultados se observa que el 27,9% de las gestantes con candidiasis se encontraron entre las edades de 25 a 35 años, 23,7% corresponde al estado civil conviviente, el 19,4% de las gestantes tuvieron candidiasis entre las 10-20 semanas de gestación y el 20,8 % tiene grado de instrucción superior.

Palabras clave: gestantes, *Candida*, sensibilidad antifúngica, fluconazol, voriconazol.

I. INTRODUCCIÓN

La proporción de infecciones fúngicas causadas por levaduras del género *Candida* aumentó significativamente en la última década, siendo *Candida albicans* la especie más representativa. La candidiasis vulvovaginal tiene una elevada frecuencia particularmente en las mujeres gestantes debido a que en este periodo se eleva la producción de estrógeno y a la baja de su sistema inmunológico.¹ Por otro lado reportes sobre sensibilidad de especies de *Candida* a los antifúngicos demuestran que el patrón de sensibilidad se hace importante porque algunas especies no *albicans* presentan resistencia a cierto medicamento debido al desarrollo de los antibióticos, antifúngicos y su uso clínico que trajo como consecuencia cambios epidemiológicos como la aparición de cepas con resistencia secundaria y la sustitución de especies sensibles por otras con resistencia intrínseca, esto último relacionado específicamente al uso profiláctico empírico de los triazoles, como fluconazol e itraconazol.² De esta manera podemos mencionar que está bien establecido que *C. krusei* presenta resistencia natural a fluconazol y para otras especies como *C. glabrata* y *C. tropicalis* ha sido reportada resistencia importante a la mayoría de los imidazoles.³

Así mismo existe un estudio realizado en el mismo hospital en mujeres fértiles donde se demostró en 101 cepas que la especie más representativa fue *C. albicans* con 81,2% y el antifúngico al cual presentaron mayor susceptibilidad fue el voriconazol con 85,1% se pudo concluir que se necesitan estudios sobre la asociación de estos gérmenes con eventos desfavorables para la mujer como el embarazo.⁴

Se considera esta investigación como muy beneficiosa pues algunos gérmenes se asocian a la morbilidad materna, la prematuridad del parto, así como que pueden ocasionar efectos negativos en el feto y el neonato.

Se realizó un trabajo descriptivo transversal donde la determinación de la sensibilidad antifúngica *in vitro* para el fluconazol y el voriconazol se realizó a

través del método difusión en agar con discos. Así mismo se determinó el χ^2 y elaboró las tablas porcentuales utilizando el programa SPSSV. 20.⁵

Teniendo en cuenta estos aspectos, el surgimiento de aislamientos resistentes a los antifúngicos en el género *Candida* plantea la necesidad de identificar las levaduras y determinar la sensibilidad a drogas antifúngicas, especialmente en aquellos casos inmunológicamente predispuestos⁶ por esa razón planteamos la presente investigación con los siguientes objetivos:

OBJETIVO GENERAL

- Evaluar la sensibilidad antifúngica de especies de *Candida* aisladas de secreción vaginal de gestantes que acuden al Hospital Regional "Miguel Ángel Mariscal Llerena" de Ayacucho durante los meses de julio a diciembre de 2014.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Determinar la frecuencia de candidiasis vulvovaginal de mujeres gestantes del Hospital Regional de Ayacucho.
- Determinar la frecuencia de especies de *Candida* aisladas de secreción vaginal de gestantes que acuden al HRA.
- Determinar la sensibilidad Antifúngica de especies de *Candida* aisladas de secreción vaginal de gestantes que acuden al HRA.
- Describir los factores relacionados a la candidiasis de gestantes que acuden al Hospital Regional de Ayacucho.

II. MARCO TEÓRICO

2.1. Antecedentes del estudio

Guevara y col. indicaron que de 100 pacientes estudiadas con flujo vaginal anormal en los consultorios externos de ginecología del Hospital Arzobispo Loayza de la ciudad de Lima, se reportó que, 24 casos con diagnóstico de candidiasis, de las cuales se identificaron las siguientes especies: 50% de *Candida albicans*, 25% *Candida tropicalis*, 16% *Candida famata*, 4% *Candida glabrata* y 4% *Candida krusei*.⁷

Azzam y col. realizaron un estudio sobre vulvovaginitis por *Candida Spp.* y *Trichomonas Vaginalis* en Mujeres Sexualmente Activas donde de las 200 pacientes evaluadas con vulvovaginitis, en sólo 57 de ellas se demostró el agente causal; *Candida spp* representó el 84,2% de los casos y *Trichomonas vaginalis* el 14%. Se encontró un caso de *Zygosaccharomyces spp* (1,8%). El grupo etario predominante correspondió al de los 25-35 años, 38,6% de la población estudiada. Asimismo entre las especies de *Candida*, *C. albicans* fue la más frecuentemente aislada (87,5%), *C. glabrata* representó el 10,42% y *C. guilliermondii* el 2,08%.⁸

Riveros y col. en un estudio en Venezuela encontraron de 60 pacientes con vulvovaginitis 40 resultaron positivas al cultivo micológico. El 72,5% de los casos positivos correspondió a *Candida albicans*, seguido de *C. guilliermondii* 2,5%. Estos resultados revelan que la especie que obtuvo mayor frecuencia fue *C. albicans*. Dentro de las manifestaciones clínicas fue altamente significativa la presencia de flujo vaginal blanquecino, leucorrea no homogénea, prurito vulvar y ardor vaginal. Se encontró también asociación estadística significativa con leucorrea abundante, leucorrea moderada, erosión cervical, inflamación vaginal e inflamación del cuello del útero.⁹

Llovera y col. realizaron un estudio en 404 mujeres que asistieron al laboratorio de Microbiología del hospital Gineco-Obstrético "Ramón González Coro" de

ciudad de La Habana, donde el 34,16% (138) de las mujeres albergaban levaduras en la vagina, se identificaron 3 géneros: *Candida* (88,49%), *Trichosporon* (10,79%) y *Rhodotorula* (0,72%). El prurito y el ardor mostraron significación estadística ($p < 0,01$); por otro lado el embarazo, el uso de dispositivo intrauterino (DIU) y la terapia con antibacterianos fueron los factores de riesgo frecuentes en relación con la presencia de *Candida* en la vagina.¹⁰

Berger y Rivera publicaron un estudio sobre infecciones de transmisión sexual en embarazadas del puesto de salud Lea Brackett de Nicaragua, encontraron como factores de riesgo: semana de gestación 20, el bajo nivel académico, el tener nueva pareja, pobre conocimiento sobre salud sexual, inicio de vida sexual temprana y múltiples parejas.¹¹

García y col. en un estudio realizado sobre prevalencia de candidiasis vaginal en embarazadas: Identificación de levaduras y sensibilidad a los antifúngicos, publicaron que, la prevalencia de *Candida sp* fue 28% (*C. albicans* 90,4%, *C. glabrata* 6,3%, *C. parapsilosis* 1,1%, *C. kefyr* 1,1%, especies no identificadas 1,1%). Así mismo comprobaron que todos los aislamientos de *C. albicans*, *C. kefyr* y *C. parapsilosis* fueron sensibles in vitro a los antifúngicos probados, mientras que 1 de 6 aislamientos de *C. glabrata* presentó resistencia extendida a todos los azoles (fluconazol, ketoconazol, itraconazol), pero sensibilidad a nistatina. De igual manera demostraron que, en mujeres embarazadas *C. albicans* fue la levadura más frecuentemente aislada de exudados vaginales y continúa siendo ampliamente sensible a los antifúngicos; sólo en *C. glabrata* se observó resistencia a los azoles. Se recomienda la identificación de la levadura a nivel de especie particularmente en el caso de falla terapéutica y en infecciones recidivantes o crónicas.¹²

De la Parte publicó que de 60 muestras estudiadas procedentes de pacientes con clínica de vulvovaginitis, *C. albicans* fue la especie más aislada con el 84% y las especies "no *albicans*" representaron el 16%, de las cuales la siguiente en frecuencia fue *C. tropicalis* 8%, *C. guilliermondii* 5%, y *C. glabrata* 3%.³

Fernández y col. en Cuba se encontraron que de las cepas de *Candida* aisladas de pacientes con VIH/SIDA el 8,1 % resultó resistente al fluconazol y 8,1 % sensible dependiente de la dosis. Las especies que se comportaron menos sensibles fueron *C. krusei* y *C. glabrata*. Respecto a la frecuencia de especies *C. albicans* fue la predominante (62,4 %), seguida, de *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. krusei* y *C. tropicalis*.¹³

Arechavala y col. en un estudio incluyeron 100 aislamientos provenientes de 94 pacientes con vulvovaginitis micótica aguda. La identificación de las cepas demostró que el 86% correspondía a *C. albicans*, el 6% a *Candida glabrata*, y el resto se identificaron como *Candida inconspicua* (3%), *Candida krusei* (2%), y *Candida intermedia*, *Candida holmii* y *Trichosporon asahii* con un único aislamiento cada una (1%). Asimismo determinaron las concentraciones inhibitorias mínimas de fluconazol y de albaconazol para estas levaduras donde *C. glabrata*, *C. krusei* y *C. inconspicua* fueron las especies con mayor resistencia a fluconazol, en tanto que todas las cepas de *C. albicans* fueron sensibles. La concentración mínima inhibitoria (CMI) de albaconazol fue mucho menor en todos los aislamientos.¹⁴

Contreras en un estudio realizado sobre especies de *Candida* asociadas a vaginitis en pacientes del consultorio de ginecología de la Red de Salud Huanta encontraron que, de 147 muestras de secreción vaginal analizadas, el 23% (34) fueron positivas a *Candida*. Entre las especies, *C. albicans* fue la más frecuente aislada con un 64,7% (22), *C. glabrata* presentó el 14,7% (5), *C. parapsilosis* 11,8% (4), *C. krusei* 5,9% (2) y *C. guilliermondii* un 2,9% (1), así mismo mediante la prueba de Chi cuadrado determinaron que los factores epidemiológicos como el estado civil y el número de compañeros sexuales tienen relación con la frecuencia de candidiasis.¹⁵

Dolante y col. publicaron un estudio en Caracas Venezuela sobre la distribución y sensibilidad a los antifúngicos de aislamientos clínicos de *Candida* en seis centros de salud del área metropolitana de Caracas; publicaron que *C. albicans* fue la levadura aislada con más frecuencia (46,7%) y el resto de las especies de *Candida* representaron más de la mitad de los aislamientos (53,4%). En cuanto a la sensibilidad: *C. tropicalis* y *C. glabrata* mostraron menor sensibilidad al fluconazol (87,1% y 56,7% respectivamente) que otras especies.¹⁶

Duque y col. dieron a conocer un estudio sobre, Candidiasis vulvovaginal en un grupo mujeres gestantes de Medellín, donde la prevalencia de *Candida sp.* fue de 33,3% (*C. albicans* 77%, *C. parapsilosis* 11%, *C. tropicalis*, 5%, *C. glabrata* 3%; *C. guilliermondii* 2%, *C. kefyr* 1%, y *C. famata* 1%). Así mismo todos los aislamientos mostraron sensibilidad al fluconazol, se halló resistencia al itraconazol en 9% de los aislamientos de *C. albicans* y en 100% de los de *C. glabrata*, donde el 2,5% de los aislamientos de *C. albicans* y el 100% de los de *C. kefyr* resultaron sensibles dependiente de la dosis a dicho antifúngico.¹⁷

Valdez de un estudio realizado en el Hospital tipo II Essalud Huamanga, Ayacucho, sobre levaduras asociadas a secreción vaginal, encontraron que de 203 mujeres el 49,4% fue *C. albicans*, *C. tropicalis* 13,1%, *C. glabrata* 7,9%, *C. krusei* 6,7% y *C. guilliermondii* 5,1%. Así mismo encontraron que los factores que influyeron en la diferenciación de *C. albicans* fueron, el 60% de *C. albicans* en mujeres de 21 a 26 años, 55,1% en mujeres con educación secundaria, 51,9% en casadas, 100% en mujeres que iniciaron su actividad sexual entre los 26 años a más, 100% de mujeres obreras, 52,2% en mujeres que no practicaban actividad sexual actualmente, 100% en mujeres que realizaban coito diariamente, 50,3% en mujeres con una pareja sexual, 100% en mujeres que practicaban el coito por vía vaginal, oral y anal, 56,5% en mujeres que estaban embarazadas, 52% en mujeres que usaban anticonceptivos y 50% en mujeres que no tienen hijos.¹⁸

Mancilla del mismo modo publicó un estudio sobre "Sensibilidad antifúngica de especies de *Candida* aisladas de mujeres con candidiasis vaginal. Hospital Regional de Ayacucho, 2012" demostró en 101 muestras que la frecuencia de levaduras asociadas a vaginitis corresponde a *C. albicans* 81,2% (82/101), seguida por *C. glabrata* 15,8% (16/101) y *C. dubliniensis* 1%, *C. parapsilosis* 1% y *C. lusitanae* 1% (1/101) respectivamente. El patrón antifúngico fue 85,1% sensible al voriconazol, 73,3% al fluconazol y 60,4% a nistatina; el antifúngico que presentó mayor resistencia fue fluconazol con 15,8% seguida de voriconazol con 11,9%; y dosis dependiente fue nistatina con 36,6%.⁴

Murillo en un estudio realizado en Guayaquil sobre incidencia de candidiasis vaginal en mujeres gestantes entre las edades comprendidas de 20 a los 35 años de edad atendidas en el "Hospital Verdi Cevallos Balda" de la ciudad de Portoviejo en el cual la incidencia fue de 31,9%, así mismo encontraron que el grupo etario más frecuente fue de 20 a 25 años con un 38,1%, entre los signos y síntomas más predominantes de 420 pacientes embarazadas fueron: el flujo blanquecino 38% (107 casos), seguido de prurito 26%. Las semanas de gestación donde se diagnosticaron caso de candidiasis fue entre las 31 y 36 semanas en un 36,6% (49 casos).¹⁹

2.2. Candidiasis

Es una infección primaria o secundaria, causada por levaduras del género *Candida*, con manifestaciones clínicas extremadamente variables de evolución aguda, subaguda, crónica o episódica, en las cuales el hongo puede causar

lesiones cutáneas, mucocutáneas, profundas o diseminadas.²⁰

2.3. Agentes etiológicos

El principal agente es *Candida albicans*, pero pueden estar implicadas otras especies de *Candida* como, *Candida dubliniensis*, *Candida glabrata*, *Candida famata*, *Candida krusei*, *Candida lusitanae*, *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis*, etc. Por otro lado las levaduras de otros géneros distintos de *Candida* como *Saccharomyces*, *Pichia*, *Rhodotorula* pueden dar cuadros clínicos similares a la Candidiasis.²¹

2.4. Candida:

Candida sp son levaduras mitospóricas alargadas o ligeramente redondas de 2-6 x 3-9 µm que se reproducen por gemación (blastoconidios). A excepción de *C. glabrata*, el resto de las especies asociadas a candidiasis pueden formar pseudomicelios; *C. albicans* y *C. dubliniensis* además son formadoras de pseudohifas.²

2.5. Taxonomía

Teniendo en cuenta la reproducción sexuada de las levaduras se las incluye en las subdivisiones Ascomycotina, Basidiomycotina y Deuteromycotina (cuando no se conoce la reproducción sexuada).¹¹

Dominio : Eucarya
Reino : Fungi
División : Eumycota
Subdivisión : Deuteromycotina
Clase : Blastomycetes
Familia: Cryptococaceae
Género : Candida
Especies : *C. albicans*; *C. glabrata*; *C. krusei*; *C. parapsilosis*; *C. tropicalis*, etc.

A algunas de estas especies se les conoce su teleomorfo (forma sexuada):

C. famata: *Debaryomyces hansenii*;

C. krusei: *Issatchenkia orientalis*;

C. lusitanae: *Clavispora lusitanae*

2.6. Signos y síntomas

Puede haber casos asintomáticos en 10% a 20% de mujeres en edad fértil, pausiasintomáticos, casos agudos y severos. Síntomas: Se presenta prurito y

ardor vulvar en 83,3%, vulvodinea, sensación de quemadura (56,3%), dispareunia y síntomas urinarios: Disuria, polaquiuria y tenesmo.²² Signos: Flujo variable: Aspecto de leche cortada en 78,3% de los casos o blanco grisáceo con o sin flocúlos, eritema vulvar (37,5%), eritema vaginal (54,2%), test de aminas negativo y pH vaginal 4,4 +- 0,

También se acompañan lesiones descamativas, exulceraciones y úlceras (secundarias a rascado) y rara vez lesiones costrosas, despulimiento de la mucosa, edema, o congestión intensa.^{9, 23}

2.7. Diagnóstico

En el interrogatorio se debe tener en cuenta antecedentes de flujo genital, detalle de medidas higiénicas, síntomas y antecedentes patológicos de importancia.

Al examen físico determina la presencia de signos, características del flujo, lesiones vulvovaginales agregadas (úlceras, etc.). El diagnóstico clínico suele sobre diagnosticar más que subdiagnosticar. En la gran mayoría la observación de leucorrea y de la mucosa vaginal mediante la especuloscopia, es suficiente sin tener que requerir de exámenes complementarios. En general el pH es inferior a 4,5 y el test de aminas.²⁴ En las niñas la vaginoscopia, método de excepción, se efectuarán por el especialista en caso de vulvovaginitis crónica.²¹

2.8. Exámenes complementarios.

2.8.1. Examen directo: (Examen en fresco) La toma de muestra se realiza de la pared vaginal lateral puede ser sometida a observación microscópica con KOH al 10% o preparaciones teñidas (Gram) que permiten reconocer blastoconidias, filamentos, pseudohifas de *Candida spp.*²³ Examen microscópico directo es específico pero menos sensible.

2.8.2. Diagnóstico diferencial

| | Vulvovaginitis micótica | Vaginosis bacteriana | Trichomonas vaginalis |
|----------------------|----------------------------------|------------------------|---------------------------------------|
| Síntoma predominante | Prurito | Fetidez olor a pescado | Flujo mal oliente ardor prurito |
| Olor | Ninguno | A pescado | Maloliente, a pescado pero no siempre |
| Aspecto | Grumoso, viscosa (Leche cortada) | Lechoso, homogéneo | Espumoso |
| Color | Blanco o amarilla | Gris amarronado | Verdoso amarillo blanco |

| | Vulvovaginitis micótica | Vaginosis bacteriana | Trichomonas vaginalis |
|----------------|------------------------------------|-----------------------------|------------------------------|
| Prurito | Intenso | No | Leve, intenso |
| Mucosa vaginal | Eritema, grumos blancos adherentes | normal | Petequias |
| pH | <4.5 | >4.5 | >4.5 |
| Eritema vulvar | Frecuente | Ausente | Ausente |

2.8.3. Cultivo: No es usado rutinariamente, pero puede ser útil en mujeres con síntomas recurrentes y con síntomas típicos que presenten una preparación de KOH negativo. Se logra aislar diferentes especies de *Candida* además de sensibilidad a diferentes anti fúngicos (antifungigrama con lecturas a las 24 a 48 horas. de incubación), no requiere medios exigentes,²¹ entre estos se tiene al Agar dextrosa de Sabouraud (Bioxón), durante 7 días a 37°C o Agar Base Columbia por 48 horas en atmósfera de 5% de Co₂, también se realiza cultivos con CHROMagarCand-da (CHROMagarCompany, Paris, France) para identificación de especies según el color de las colonias,²⁵ *C. albicans* produce colonias verdes y tiene la capacidad de producir tubos germinativos (prueba fisiológica) y clamidoconidias en agar leche con Tween 80.²³ El cultivo en medio InrayColorexYeast: *C. albicans* da colonias de color verde o verde azulado; *C. glabrata* rosado oscuro y *C. krusei* rosado oscuro con bordes blancos; *C. tropicalis* azul oscuro con halo púrpura.²¹

2.9. Tipificación

La importancia de la identificación de las especies de *Candida* radica en que algunas especies no *albicans* presentan resistencia a cierto medicamento así podemos mencionar que:

Está bien establecido que *C. krusei* presenta resistencia natural a fluconazol y para otras especies como *C. glabrata* y *C. tropicalis* ha sido reportada resistencia importante a la mayoría de los imidazoles.^{7, 26}

Llovera en un trabajo realizado en Venezuela indica que de las cepas de *C. albicans* identificadas, 76,19% fueron sensibles a fluconazol, las cepas de *C. glabrata* fueron 100% resistentes. La recurrencia de esta patología, es debido a tratamientos antifúngicos inadecuados, generalmente auto medicado, lo que

puede llevar a variaciones antigénicas y mutaciones de las especies de *Candida* y generar resistencia.^{10,27}

2.10. Factores predisponentes

Es una patología estrógeno dependiente, se identifican factores predisponentes como: embarazo, anticonceptivos orales, diabetes no controlada (aumentan el glucógeno celular),¹⁹ uso de antimicrobianos de amplio espectro como Tetraciclina, Cloramfenicol, Ampicilina, Cefalosporinas que eliminan flora protectora sobre todo lactobacillus, bacilos de Döderlein, inmunodepresión, terapia de reemplazo hormonal, estrés, corticoterapia, citostáticos, obesidad, VIH positivo; otros factores son: uso de pantalones ajustados, duchas vaginales y ropa interior de nylon (fibra sintética). Se menciona también clima tropical, subtropical, dietas ricas en carbohidratos y frutas que condicionan a la candidiasis asintomática, edades extremas de la vida, hiper o hipoparatiroidismo, uso de espermicidas, edad joven (15 a 19 años), nuliparidad y fase luteal del ciclo menstrual.¹⁹

Las causas predisponentes se pueden agrupar en:

- **Locales:** maceración, contacto con agua, mala higiene genital, mala técnica de limpieza, frotamiento, uso de irritantes como jabones, shampoo, baños de espuma.
- **Fisiológicas:** recién nacidos, vejez (edades extremas), embarazo, obesidad
- **Endocrinas:** diabetes, hipotiroidismo.
- **Alteración de la flora normal:** por uso de antibióticos (ATB).
- **Enfermedades hematológicas:** linfomas, leucemias, anemia aplásica,
- **Enfermedades debilitantes:** neoplasias, infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH), inanición, quemaduras graves y extensas, drogadicción, tuberculosis y otras enfermedades infecciosas.

El empleo de antihistamínicos puede tener cierta incidencia; otros factores son: Uso de pantalones ajustados, duchas vaginales y ropa interior de nylon (fibra sintética). Por otro lado los periodos de lactancia y embarazo. Durante el embarazo incrementan significativamente los niveles de estrógenos y progesterona.⁹ Así mismo en las levaduras se encuentran receptores para estrógenos y progesterona, por tal motivo pueden ser estimuladas durante el embarazo. Por otro lado, estas hormonas intervienen en la supresión parcial de la respuesta de los linfocitos T.²³

El coito, pero principalmente si existe eyaculación en la vagina, ya que el semen alcaliniza la vagina por un periodo de horas, condiciones que pueden ser aprovechadas por los patógenos.²⁷ Así mismo el uso de espermicidas y sistemas de anticoncepción intrauterinos. Los anticonceptivos hormonales, pero principalmente por su contenido en progestágenos, y no tanto los estrógenos, ya que producen un espesamiento del moco entre el útero y la vagina, disminuyendo la velocidad del flujo y por tanto la rapidez en la eliminación.

2.11. Sensibilidad antifúngica

La sensibilidad podemos definirla como la capacidad que tienen los hongos de responder a ciertos estímulos externos, mientras tanto un antifúngico se le define como a toda sustancia capaz de inhibir el crecimiento de algún tipo de hongo o incluso hasta provocar su muerte. Aunque hay muchas maneras de definirla esa sería la más cercana siendo la sensibilidad antifúngica la susceptibilidad o resistencia de hongos a los antifúngicos.

Debido a que la candidiasis representa cerca del 80%²⁸ de las infecciones fúngicas nosocomiales, la identificación de la especie implicada en la etiología de la candidiasis constituye la base de la epidemiología de estas infecciones, y el conocimiento de la sensibilidad a los antifúngicos permite establecer estrategias terapéuticas empíricas y profilácticas adecuadas.²² Por otro lado, las especies de *Candida* presentan mayor resistencia al fluconazol con 15,8% seguida de voriconazol 11,9% y dosis dependiente a la nistatina con 36,6%.²⁵

2.12. Tratamiento

El Fluconazol es el tratamiento general para las candidiasis, pero tiene escasa actividad frente a *C. glabrata*. Así mismo los imidazoles como el clotrimazol y miconazol son muy buenos agentes tópicos, pero estos resultan ser poco activos contra la *C. glabrata*.²⁹

Según la extensión de la infección y el estado general del paciente se decide un tratamiento tópico o sistémico. Así tópicamente se puede emplear clotrimazol al 1 por ciento, miconazol, ketoconazol, sertconazol, terbinafina o naftilina. Los tratamientos sistémicos más frecuentemente empleados son itraconazol o fluconazol. Esta enfermedad tiene buen pronóstico pero si los factores predisponentes de estas micosis no se corrigen es posible otra nueva infección.³⁰

2.13. Tratamiento en mujeres embarazadas

Se tratará solo a las mujeres sintomáticas con tratamiento tópico imidazólico 7 días: clotrimazol crema 2% aplicación intravaginal 5 gr/noche por 7 días.³¹ Otra alternativa es emplear los preparados azólicos, ya que estos no presentan ninguna absorción por vía vaginal. La infección por *C. glabrata* o *C. Tropicalis* puede ser refractoria a los imidazoles, por lo que de vez en cuando habría que emplear el uso de violeta de genciana al 1% o ácido bórico (600mg en capsula vaginal).²⁵

2.14. Epidemiología de la candidiasis

La distribución geográfica de esta micosis es universal y más de 70% de ellas son producidas por *C. albicans* observándose un porcentaje mayor por el serotipo B.³² Los casos de candidiasis sistémica están relacionados a pacientes con severas deficiencias en su sistema inmune. *C. krusei* y *C. glabrata* son habitualmente resistentes a los compuestos azólicos y su hallazgo como agentes infecciosos involucrados en enfermedades sistémicas intrahospitalarias ha aumentado en los últimos años.^{3, 11}

Los casos registrados de candidiasis muestran que el sexo no influye en la frecuencia, a excepción de la candidiasis urogenital que tiene mayor incidencia en el sexo femenino. La edad y raza de las personas son factores que, según la clínica, no influyen en la presentación de la micosis, la cual realmente dependerá del factor de inmunocompromiso asociado; sin embargo, por lo que respecta a la ocupación aunque no es un factor de importancia, se considera que algunas actividades de las personas pueden favorecer la infección.^{4, 33}

2.15. Prevención

Se debe incidir en la higiene individual, uso de ropa no ajustada, ropa interior de preferencia de algodón. También disminuir los factores predisponentes del paciente con un buen control de la glucemia en los pacientes diabéticos, tratamiento oportuno de la candidiasis en la mujer embarazada, disminuir el uso de dosis altas de anticonceptivos orales o frecuencia del uso de espermicidas, buscar una adecuada dosificación inmunosupresora con corticoides y citostáticos, evitar dosis altas y uso por tiempo prolongado de antibióticos de amplio espectro.^{4, 34}

2.16. Fluconazol

Es un medicamento triazol antimicótico usado en el tratamiento y prevención de infecciones fúngicas superficiales y sistémicas.

Su mecanismo de acción se presenta por el efecto inhibitorio en la enzima 14- α desmetilasa, del citocromo P-450 con la consecuente disminución del ergosterol, que es un constituyente esencial de la membrana del hongo, como consecuencia se da una alteración de la membrana celular aumentando su permeabilidad, permitiendo así una pérdida de elementos esenciales como aminoácidos y potasio, además de impedir la receptación de precursores para otras moléculas de interés.³⁵

2.17. Voriconazol

Es un fármaco antifúngico del grupo de los derivados triazólicos, junto con el itraconazol o el fluconazol, del cual es un derivado sintético.

Su mecanismo de acción es la inhibición de la síntesis de β -D glucano componente clave de la pared de la célula fúngica, produciendo inestabilidad osmótica y muerte celular. El β -D glucano no está presente en las células de los mamíferos lo cual explica su escasa toxicidad del fármaco en humanos.³⁶

III. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1. Zona de estudio

El presente trabajo de investigación se realizó en el Hospital Regional “Miguel Ángel Mariscal Llerena” de Ayacucho, ubicado en el distrito de Ayacucho, provincia de Huamanga de la región de Ayacucho, durante el periodo de julio a diciembre de 2014.

3.1.1. Ubicación política

País : Perú
Región : Ayacucho
Provincia : Huamanga
Distrito : Ayacucho

3.1.2. Ubicación geográfica

El Hospital Regional “Miguel Ángel Mariscal Llerena” de Ayacucho se encuentra ubicado en la Av. Independencia N° 355 en el distrito de Ayacucho, provincia de Huamanga de la región de Ayacucho, a una altura de 2746 m.s.n.m.

3.2. Diseño de estudio

Descriptivo, transversal.

3.3. Población:

Estuvo constituido por las mujeres gestantes que acudieron al Hospital Regional de Ayacucho, durante los meses de julio a diciembre de 2014.

3.4. Muestra

Estuvo constituido por mujeres gestantes que acudieron al servicio de gineco-obstetricia del HRA durante el periodo de julio a diciembre de 2014 y que cumplieron los criterios de inclusión, quedando conformada por 72 mujeres gestantes.

3.5. Criterios de inclusión

- Mujeres gestantes con problemas de secreción vaginal.

- Mujeres gestantes con consentimiento informado para participar en la investigación.
- Mujeres gestantes que no se hayan realizado ducha o lavado vaginal previo a la toma de muestra.
- No haber tenido relaciones sexuales de preferencia 2 a 3 días antes del examen.
- No haberse aplicado ningún medicamento, jaleas, óvulos, pomadas, etc. cremas previo a realizarse la prueba.

3.6. Criterios de exclusión

- Mujeres gestantes con tratamiento antimicótico.
- Mujeres gestantes con diagnóstico de VIH/SIDA.
- Mujeres gestantes que no desean participar en el estudio.

3.7. PROCEDIMIENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

3.7.1. Reunión de socialización del proyecto

Se realizó contacto con la directora del servicio de gineco-obstetricia del Hospital Regional de Ayacucho para la realización del estudio y consensuar los objetivos del mismo. Una vez aceptado los términos del estudio y contando con la autorización de los responsables se procedió a organizar la recolección de los datos.

3.7.2. Recolección de los datos

Para la recolección de los datos se elaboró un instrumento la "FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS" que responde a los intereses de los objetivos. Está organizada por bloques de preguntas que incluyeron datos generales, como la edad semana de gestación, grado de instrucción estado civil y finalmente el diagnóstico de laboratorio.

3.8. RECOLECCIÓN DE MUESTRA BIOLÓGICA

3.8.1. Toma de muestra en el Servicio de Prevención de Cáncer:

La toma de muestra por ser un caso especial se realizó siempre y cuando no haya existido amenaza de aborto y se tuvo en cuenta lo siguiente:

3.8.1.1. Toma de muestra para gestantes que tengan menos de ocho meses de embarazo: el personal del "Servicio de Preventorio de Cáncer" tomó la muestra de secreción vaginal con la ayuda de un espéculo de manera cuidadosa introduciendo el hisopo en el saco vaginal realizando movimientos rotatorios.³³



3.8.1.2. Toma de muestra para gestantes superior a ocho meses de embarazo: el personal del “Servicio de Preventorio de Cáncer” tomó la muestra de secreción vaginal con un hisopo de las paredes de la vagina.³³

Se depositó el hisopo con la muestra vaginal en los tubos de tapa rosca conteniendo 2 mL de solución salina fisiológica estéril al 0.85%, previo rotulado.³⁴

3.8.2. Transporte de la muestra al “Laboratorio de Referencia Regional”

Los tubos se transportaron al laboratorio regional de salud pública de Ayacucho para el procesamiento, tipificación, sensibilización antifúngica y finalmente se enviaron al Instituto Nacional de Salud para el control de calidad.

3.9. PROCESAMIENTO EN EL LABORATORIO DE REFERENCIA REGIONAL PARA LA IDENTIFICACIÓN Y PRUEBAS DE SENSIBILIDAD DE LAS ESPECIES DE *Candida*.

3.9.1. Examen directo

- Se emulsionó una pequeña porción del homogenizado de la muestra en una gota de KOH 10% contenida en una lámina portaobjetos, se cubrió con una lámina cubre objetos y se observó al microscopio con los objetivos de 10x y 40x, para buscar células redondeadas u ovaladas de tres a siete micras de diámetro, así mismo se pueden observar pseudomicelios en algunas especies.³⁶

3.9.2. Aislamiento de levaduras

- Con el hisopo que contenía la secreción vaginal se colocó una gota de muestra en un extremo de la placa de Petri conteniendo agar sabouraud glucosa con cloranfenicol, se sembró con el asa de siembra mediante el método de agotamiento en superficie.
- Se incubó a una temperatura de 37° C por 24 a 48h.
- Se realizó el examen macroscópico de los cultivos.³⁶

3.9.2.1. Morfología de las colonias

Se reconoció por la característica de presentar colonias cremosas de color blanco amarillento, lustroso, poco elevado y de bordes bien definidos.³⁶

3.9.3. Prueba del tubo germinativo

- Se realizó una suspensión inoculando una asada de la cepa pura de *Candida*, con 24 horas de desarrollo en Agar sabouraud dextrosa en 0.5 ml de suero humano.
- Se incubó a 37 °C por 2h y 30 min.

- Se colocó 2 a 3 gotas de la suspensión en una lámina porta objetos y se cubrió con una lámina cubre objetos.
- Se realizó la lectura al microscopio con objetivos de 10x y 40x.
- Se consideró como positivo una estructura elongada o alargada (tubo germinativo) que se origina de la levadura.³⁶

3.9.4. Producción de Clamidospora

- Se realizó la siembra de la cepa en forma de estrías en paralelo sobre el Agar arroz contenido en placas de Petri.
- Se colocó una lámina cubre objeto estéril sobre cada inóculo sembrado.
- Se incubó a temperatura ambiente por un lapso de 3 a 5 días.
- Se colocó la placa petri al microscópico y sin retirar la lámina cubre objetos, se observó con objetivos a 10x y 40X.³⁶
- Se consideró como positivo la visualización de estructuras redondas u ovoides de pared gruesa, con aspecto de esporas laterales o terminales (clamidoconidios con pseudomicelios y blastoconidias).

3.9.5. Asimilación de carbohidratos

- Se inoculó una asada de la cepa pura de *Candida* en forma de estrías sobre la superficie del medio base carbohidrato (glucosa, lactosa, sacarosa, maltosa, galactosa y rafinosa).
- Se incubó a temperatura ambiente por 2 a 3 días.
- Se consideró positivo al observar en la reacción un viraje del color lila a amarillo.³⁶

3.9.6. Prueba de la ureasa

- Se inoculó una asada la cepa de *Candida* en formas de estría en la superficie del medio base urea.
- Se incubó a temperatura ambiente por 2 a 3 días o a 37 °C por 6h.
- La reacción se consideró positiva cuando se alcaliniza el medio lo que produce un cambio del color original (amarillo) a rosa o rojo.³⁶

3.9.7. Identificación bioquímica enzimática

- Se sembró la cepa en forma de estrías en la superficie de CHROM agar candida.
- Se incubó a 30 - 37 °C por 24 a 48 h.
- Se consideró positivas para *C. albicans*, cuando las colonias son lisas y de color verde esmeralda, *C. dubliniensis*, colonias de color verde oscuro, *C. tropicalis* colonia de color azul oscuro con un halo púrpura marrón en el medio

- de cultivo, *C. krusei*. colonias rugosa con el centro rosado y el borde blanco, *C. glabrata*, colonia de color violeta morado, *C. guilliermondii* color violeta.³⁶

3.10. Sensibilidad antifúngica: método de difusión en Agar

- A partir de un cultivo de 24 h a 37 °C en Agar Sabouraud, se preparó un inóculo de turbidez 0.5 Mc Farland en solución 0.15 M de cloruro de sodio estéril (solución salina 0.85%). El inóculo se usó dentro de los 30 min de su preparación.³⁷
- Se inoculó las cepas identificada con un hisopo en la superficie de cada placa con agar muller-hinton suplementado con 2% de glucosa y azul de metileno, con una concentración final de 0.5 mg/ml.
- Se dejó secar en una estufa a 37°C de 10 a 15 minutos, para que se absorba la humedad, evitando tiempos más prolongados de secado.
- Se colocó los discos antifúngicos de modo que queden a 20 mm del borde de la placa, y separados entre sí por 40 mm.
- Se incubó por 24h a 37°C. (Si transcurridas las 24 horas de incubación, los halos no fueron claramente distinguibles, se prolongó la incubación 24 horas más para dar lugar al crecimiento de especies de desarrollo más lento).³⁷
- Se midió el diámetro de la zona de inhibición del crecimiento en mm.

La zona a medir fue la definida por las colonias con desarrollo confluyente. Dentro de la zona de inhibición pueden desarrollar colonias con crecimiento inhibido que muestran un diámetro menor al de las colonias externas. Estas colonias no fueron consideradas mutantes resistentes.

3.10.1. Interpretación del estándar: diámetro del halo en mm³⁷

| DISCO | SENSIBLE | S-DD* | RESISTENTE |
|-------------|----------|-------|------------|
| Fluconazol | >= 19 | 15-18 | </=14 |
| Voriconazol | >/=17 | 14-16 | </=13 |

3.11 Análisis y procesamiento de datos

Los datos se ordenaron en cuadros estadísticos y se determinó la prueba de χ^2 para determinar asociaciones estadísticas utilizando una base de datos y el programa SPSS versión 20.

IV. RESULTADOS

Tabla 1. Frecuencia de Candidiasis de gestantes que acuden al Hospital Regional "Miguel Ángel Mariscal Llerena" de Ayacucho, durante los meses de julio a diciembre de 2014.

| Candidiasis | | | | | |
|-------------|------|----------|------|-------|-----|
| Positivo | | Negativo | | Total | |
| N | % | N | % | N | % |
| 39 | 54,2 | 33 | 45,8 | 72 | 100 |

LEYENDA

N: Número de casos

Tabla 2. Especies de *Candida* aisladas de secreción vaginal de gestantes que acuden al Hospital Regional "Miguel Ángel Mariscal Llerena" de Ayacucho, durante los meses de julio a diciembre de 2014.

| Especie de <i>Candida</i> | Número | % |
|---------------------------|--------|------|
| <i>C. albicans</i> | 33 | 84,6 |
| <i>C. guilliermondii</i> | 6 | 15,4 |
| Total | 39 | 100 |

Tabla 3. Sensibilidad antifúngica al fluconazol de especies de *Candida* aisladas de secreción vaginal de gestantes que acuden al Hospital Regional “Miguel Ángel Mariscal Llerena” de Ayacucho, durante los meses de julio a diciembre de 2014.

| Especie de <i>Candida</i> | Sensibilidad al fluconazol | | | | | |
|-------------------------------|----------------------------|-------------|----------|-------------|------------|----------|
| | Sensible | | SDD | | Resistente | |
| | N | % | N | % | N | % |
| <i>Candida albicans</i> | 32 | 96,9 | 1 | 3,1 | 0 | 0 |
| <i>Candida guilliermondii</i> | 3 | 50 | 3 | 50 | 0 | 0 |
| Total | 35 | 89,7 | 4 | 10,3 | 0 | 0 |

LEYENDA:

N: Número de casos

SDD: sensible dosis dependiente

Tabla 4. Sensibilidad antifúngica al voriconazol de especies de *Candida* aisladas de secreción vaginal de gestantes que acuden al Hospital Regional “Miguel Ángel Mariscal Llerena” de Ayacucho, durante los meses de julio a diciembre de 2014.

| Especie de <i>Candida</i> | Sensibilidad al voriconazol | | | | | |
|-------------------------------|-----------------------------|-------|-----|------|------------|---|
| | Sensible | | SDD | | Resistente | |
| | N | % | N | % | N | % |
| <i>Candida albicans</i> | 33 | 100,0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| <i>Candida guilliermondii</i> | 4 | 66,6 | 2 | 33,3 | 0 | 0 |
| Total | 37 | 94,9 | 2 | 5,1 | 0 | 0 |

LEYENDA:

N: Número de casos

SDD: sensible dosis dependiente

Tabla 5. Frecuencia de candidiasis con relación al grupo etario, de gestantes que acuden al Hospital Regional “Miguel Ángel Mariscal Llerena” de Ayacucho, durante los meses de julio a diciembre de 2014.

| Grupo etario (años) | Candidiasis | | | | Total | |
|------------------------|-------------|------|----------|------|-------|------|
| | Positivo | | Negativo | | N | % |
| | N | % | N | % | | |
| 15 – 25 | 14 | 19,4 | 14 | 19,4 | 28 | 38,9 |
| 25 – 35 | 20 | 27,9 | 5 | 20,8 | 35 | 48,6 |
| 35 – 45 | 5 | 6,9 | 4 | 5,6 | 9 | 12,5 |
| Total | 39 | 54,2 | 33 | 45,8 | 72 | 100 |

Chi² = 0,328^a p = 0,849

LEYENDA

N: número de casos

Grupo etario: intervalo de edad en años

Tabla 6. Frecuencia de candidiasis, con relación al estado civil, de gestantes que acuden al Hospital Regional "Miguel Ángel Mariscal Llerena" de Ayacucho, durante los meses de julio a diciembre de 2014.

| Estado civil | Candidiasis | | | | Total | |
|--------------|-------------|------|----------|------|-------|------|
| | Positivo | | Negativo | | N | % |
| | N | % | N | % | | |
| Soltera | 6 | 8,3 | 10 | 13,9 | 16 | 22,2 |
| Casada | 16 | 22,2 | 4 | 5,5 | 20 | 27,8 |
| Conviviente | 17 | 23,7 | 19 | 26,4 | 36 | 50 |
| Total | 39 | 54,2 | 33 | 45,8 | 72 | 100 |

Chi²=7,866^a p=0,020

LEYENDA:

N: número de casos

Tabla 7. Frecuencia de candidiasis con relación a la edad gestacional de gestantes que acuden al Hospital Regional “Miguel Ángel Mariscal Llerena” de Ayacucho, durante los meses de julio a diciembre de 2014.

| Semana de gestación | Candidiasis | | | | Total | |
|---------------------|-------------|------|----------|------|-------|------|
| | Positivo | | Negativo | | N | % |
| | N | % | N | % | | |
| 0 - 10 | 4 | 5,6 | 2 | 2,8 | 6 | 8,3 |
| 10 - 20 | 14 | 19,4 | 10 | 13,9 | 24 | 33,3 |
| 20 - 30 | 8 | 11,1 | 6 | 8,3 | 14 | 19,5 |
| 30 – 40 | 13 | 18,1 | 15 | 20,8 | 28 | 38,9 |
| Total | 39 | 54,2 | 33 | 45,8 | 72 | 100 |

Chi²=2,171 p=0,704

LEYENDA

N: número de casos

Tabla 8. Frecuencia de candidiasis con relación al grado de instrucción de gestantes que acuden al Hospital Regional “Miguel Ángel Mariscal Llerena” de Ayacucho, durante los meses de julio a diciembre de 2014.

| Grado de instrucción | Candidiasis | | | | Total | |
|---------------------------|-------------|------|----------|------|-------|------|
| | Positivo | | Negativo | | N | % |
| | N | % | N | % | | |
| Primaria | 4 | 5,5 | 0 | 0 | 4 | 5,5 |
| Secundaria | 11 | 15,3 | 11 | 15,3 | 22 | 30,6 |
| Superior | 15 | 20,8 | 11 | 15,3 | 26 | 36,1 |
| Superior no universitaria | 9 | 12,5 | 11 | 15,3 | 20 | 27,8 |
| Total | 39 | 54,1 | 33 | 45,9 | 72 | 100 |

$\text{CHI}^2=4,346^a$ $p=0,226$

LEYENDA

N: número de casos

V. DISCUSIÓN

Los resultados encontrados en el trabajo de investigación fueron descritos en la sección anterior y ahora lo compararemos con investigaciones anteriores para ver la variación que garanticen la consistencia y analogía de nuestros resultados; así se muestra en la tabla 1 que la frecuencia de candidiasis es de 54,2% y que las especies aisladas corresponden a *Candida albicans* con 84,6% y *Candida guilliermondii* con 15,4%. Los resultados de este estudio reflejan un incremento en el aislamiento de especies de *Candida* diferentes a *C. albicans* de muestras clínicas, consistentes con lo descrito a nivel nacional e internacional, que también refleja esta tendencia. Sin embargo, la distribución de las especies de *Candida* puede variar según el centro hospitalario y el tipo de muestras clínicas analizadas. De esta forma, los resultados de esta investigación no son comparables con los estudios multicéntricos latinoamericanos ni con los llevados a cabo en Canadá, Estados Unidos y Europa, en donde se encuentra que *C. parapsilosis* es la segunda especie más frecuentemente aislada después de *C. albicans*, seguida de *C. tropicalis* y *C. glabrata*. Cabe destacar que la elevada prevalencia de candidiasis se debe a que las gestantes se encuentran en un periodo en el cual se eleva la producción de estrógeno el cual induce a la mayor producción de glucógeno y por la baja de su sistema inmunológico gracias al cual las candidas, debido a que poseen adhesinas, pueden adherirse fácilmente a las paredes de la vagina y por su carácter dimórfico pueden lograr su colonización.

En Lima, se reportó 24% de casos con diagnóstico de candidiasis vulvovaginal, de las cuales se identificó las siguientes especies: 50% de *Candida albicans*, 25% *Candida tropicalis*, 16% *Candida famata*, 4% *Candida glabrata* y 4% *Candida krusei*.⁷ Observamos que a diferencia de nuestra investigación la frecuencia de candidiasis es menor, esto se debe a que nuestra población fueron mujeres gestantes, ellas tienen mayor riesgo de contraer la enfermedad debido

al espesamiento del mucocervical por la mayor producción de estrógeno. Por otro lado con respecto a la frecuencia de especies de *Candida*, su distribución es variable de acuerdo a la población y región donde se realice la investigación.

En Venezuela se encontró candidiasis con una frecuencia de 28,5%, entre las especies de *Candida*, *C. albicans* fue la más aislada con 87,5%, *C. glabrata* representó el 10,42% y *C. guilliermondii* el 2,08%.⁸ Al igual que mencionamos en el párrafo anterior esta investigación se llevó a cabo en mujeres fértiles, por otro lado se observa que la frecuencia de *C. albicans* es parecida a nuestra investigación (84,6%).

En un estudio realizado en Venezuela encontraron de 60 pacientes con vulvovaginitis, 40 resultaron positivas al cultivo micológico. El 72,5% de los casos positivos correspondió a *Candida albicans*, *C. tropicalis* 17,5%, *C. kefir* 5%, *C. parapsilopsis* 2,5% y *C. guilliermondii* 2,5%.⁹ Este trabajo se realizó en pacientes embarazadas de allí que la frecuencia de candidiasis se asemeja a nuestros resultados. Sin embargo la frecuencia de especies es distinta, esto probablemente se debe a que el trabajo se realizó en una región distinta.

De un estudio en 404 mujeres de la ciudad de La Habana, el 30,5% (123) de las mujeres albergaban *Candida* en la vagina, se identificaron varias especies entre las más importantes: *Candida albicans* 54,7%, *Candida glabrata* 19,5%, *Candida lucitaniae* 8,2% y *Candida guilliermondii* 1%.¹⁰ La demostración de *Candida albicans* como la principal levadura aislada coincide con lo informado por esta y otras investigaciones sin embargo difiere en que se haya encontrado a *C. guilliermondii* en segundo lugar y no a *C. glabrata* pero últimamente algunos autores mencionan a *C. tropicalis* o *C. parapsilosis* aislados después de *Candida albicans*, probablemente en nuestra región la especie de *C. guilliermondii* este adquiriendo mayor frecuencia debido a fallas terapéuticas de los antifúngicos.

Al evaluar la prevalencia de candidiasis vaginal en embarazadas se encontró que, *Candida sp* fue 28% (*C. albicans* 90,4%, *C. glabrata* 6,3%, *C. parapsilosis* 1,1%, *C. kefir* 1,1% y especies no identificadas 1,1%).¹² En los últimos años se realizaron varios estudios que demuestran que *C. albicans* es aún la especie más frecuentemente responsable de la candidiasis vulvovaginal (50 - 94%), con el cual nuestro trabajo es concordante, mientras que otras especies, *C. glabrata* y *C. krusei* y *C. guilliermondii* son menos frecuentes y sus hallazgos se relacionan con mayor resistencia a los antifúngicos.

De 60 muestras estudiadas procedentes de pacientes con clínica de vulvovaginitis, *C. albicans* fue la especie más aislada con el 84% y las especies "no *albicans*" representaron el 16%, de las cuales la frecuencia de *C. tropicalis* fue de 8%, *C. guilliermondii* con 5%, y *C. glabrata* con 3%.³ Estos resultados se asemejan a los nuestros y al de otros autores quienes reportan a *C. albicans* entre 50 y 90% de este género. Sin embargo, las especies "no *albicans*" como *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. guilliermondii* así como *C. krusei*, entre otras, también están involucradas aunque en menor proporción, de allí la necesidad de identificar las diferentes especies de *Candida* causantes de vulvovaginitis ya que éstas muestran resistencias variables a los antifúngicos azólicos.

La identificación de las cepas de *Candida* aisladas de pacientes con vulvovaginitis demostró que el 86% correspondía a *C. albicans*, el 6% a *Candida glabrata*, y el resto se identificaron como *Candida inconspicua* (3%), *Candida krusei* (2%), *Candida intermedia*, *Candida holmii* y *Trichosporon asahii* con un único aislamiento cada una (1%).¹⁴ En nuestro trabajo se observó, como ya ha sido demostrado en publicaciones anteriores, que *C. albicans* es la especie aislada con más frecuencia en muestras de pacientes con candidiasis vaginal aguda; en este caso alcanzó la frecuencia de 84,6% (tabla 1), esta proporción coincide con los estudios de otros autores. Así mismo la emergencia de cepas distintas a *C. albicans* se hace notorio en nuestro y distintos trabajos, debido al uso profiláctico empírico del fluconazol.

En Ayacucho-Huanta, fueron analizadas 147 muestras de secreción vaginal de mujeres en edad fértil de las cuales el 23% (34) fueron positivas a *Candida*. Entre las especies, *C. albicans* fue la más frecuente aislada con un 64,7% (22), *C. glabrata* presentó el 14,7% (5), *C. parapsilosis* 11,8% (4), *C. krusei* 5,9% (2) y *C. guilliermondii* un 2,9% (1).¹⁵ En nuestros resultados la candidiasis tiene un porcentaje de 54,2% (tabla 1) lo cual difiere con los de este autor sin embargo son semejantes en cuanto a que se encontraron la especie de *C. guilliermondii* mas no así en el porcentaje, esto probablemente se debe a que se estudiaron diferentes poblaciones.

En Caracas, Venezuela, publicaron que *C. albicans* fue la levadura aislada con más frecuencia (46,7%) y el resto de las especies de *Candida* presentaron más de la mitad de los aislamientos.¹⁶ Estos resultados son distintos a los nuestros, y se esto se debe a que la distribución de la frecuencia de especies de *Candida* varía de acuerdo a la región y la muestra clínica analizada.

Duque y col. encontraron que la prevalencia de *Candida sp.* fue de 33,3% (*C. albicans* 77%, *C. parapsilosis* 11%, *C. tropicalis*, 5%, *C. glabrata* 3%; *C. guilliermondii*, 2%, *C. kefyr* 1%, y *C. famata*, 1%).¹⁷ La frecuencia de candidiasis difiere con nuestro resultado sin embargo la frecuencia de *C. albicans* es similar a nuestro trabajo (84,6) la diferencia probablemente se deba a que Ayacucho es una región pobre donde las posibilidades a adquirir conocimientos de cómo prevenir esta enfermedad se hace menor en comparación a Medellín que es una ciudad industrializada.

En Ayacucho en un estudio realizado en mujeres en edad fértil, encontraron que de 203 mujeres, el 49,4% fue *C. albicans*, *C. tropicalis* 13,1%, *C. glabrata* 7,9%, *C. krusei* 6,7% y *C. guilliermondii* 5,1%. Cabe recalcar que se encontró 4 *C. guilliermondii* de 53 especies de *C. albicans* en mujeres gestantes.¹⁸ Los resultados son similares con nuestro, no obstante el porcentaje de candidiasis es menor, esto se debe a que este estudio se desarrolló en mujeres fértiles.

En Huamanga se realizó la diferenciación de especies de *Candida* en 101 muestras, y la frecuencia fue la siguiente, *C. albicans* 81,2% (82/101), seguida por *C. glabrata* 15,8% (16/101) y *C. dubliniensis* 1% *C. parapsilosis* 1% y *C. lucitaniae* 1% (1/101) respectivamente.⁴ La frecuencia de *C. albicans* es similar a nuestros resultados (84,6%), este hecho puede explicarse porque *Candida albicans* presenta carácter dimórfico y una alta capacidad patógena, lo que permite una rápida colonización de la mucosa vaginal. Sin embargo difiere en la frecuencia de especies esto se debe a que trabajó con una población distinta la cual estaba conformada por mujeres en edad fértil.

En Guayaquil sobre incidencia de candidiasis vaginal en mujeres gestantes entre las edades comprendidas de 20 a los 35 años, se encontró un 31,9% de mujeres con diagnóstico de candidiasis¹⁹. Este resultado difiere de nuestros resultados, como mencionamos en el anterior párrafo los datos de una investigación varían de acuerdo al hospital, población y tipo de muestra analizada.

En la Tabla 3 y 4 podemos observar que *C. albicans* es muy sensible al fluconazol y voriconazol, sin embargo *C. guilliermondii* muestra ser 50% sensible dosis dependiente (S-DD) frente al fluconazol y 33,2% S-DD frente al voriconazol. La incidencia de especies diferentes y su baja sensibilidad está relacionada con el uso profiláctico empírico del fluconazol.

En Venezuela comprobaron que todos los aislamientos de *C. albicans*, *C. kefyr* y *C. parapsilosis* fueron sensibles *in vitro* a los antifúngicos probados, mientras

que 1 de 6 aislamientos de *C. glabrata* presentó resistencia extendida a todos los azoles (fluconazol, ketoconazol, itraconazol), pero sensibilidad a nistatina.¹² De igual manera demostraron que, en mujeres embarazadas que *C. albicans* fue la levadura más frecuentemente aislada de exudados vaginales y continúa siendo ampliamente sensible a los antifúngicos; sólo en *C. glabrata* se observó resistencia a los azoles.

En Cuba reportaron que de las cepas de *Candida* aisladas de pacientes con VIH/SIDA el 8,1% resultó resistente al fluconazol y 8,1 % sensible dependiente de la dosis. Las especies que se comportaron menos sensibles fueron *C. krusei* y *C. glabrata*.¹³ Los resultados de este estudio concuerdan con los nuestros con respecto a las cepas S-DD donde observamos (Tabla 3) que el 10,3% de las candidas son S-DD y ha estado asociada a fracasos terapéuticos. Según *Maricheli* y col. el origen de la resistencia de esta especie al fluconazol se debe más a diferencias en la permeabilidad de la membrana (baja acumulación intracelular de esta droga) que a la disminución de la afinidad del citocromo P450 por la droga.³⁵ Esta resistencia ha hecho no recomendable el uso del fluconazol en las infecciones causadas por esta especie.

Así mismo en España determinaron las concentraciones inhibitorias mínimas de fluconazol y de albaconazol para estas levaduras, donde *C. glabrata*, *C. krusei* y *C. inconspicua* fueron las especies con mayor resistencia a fluconazol, en tanto que todas las cepas de *C. albicans* fueron sensibles. La concentración mínima inhibitoria (CMI) de albaconazol fue mucho menor en todos los aislamientos.¹⁴ Nuestros resultados muestran que las cepas de *C. guilliermondii* es menos sensible al fluconazol (tabla 3), como se ha demostrado en este y diversos trabajos. Los diámetros del halo de fluconazol son superiores en comparación al voriconazol. Estos hallazgos concuerdan con otros estudios sobre sensibilidad de diversas especies de *Candida* y *Cryptococcus neoformans*.

Venezuela, en cuanto a la sensibilidad: *C. tropicalis* y *C. glabrata* mostraron menor sensibilidad al fluconazol (87,1% y 56,7% respectivamente) que otras especies.¹⁶ podemos observar que especies distintas a *C. albicans* muestran menor sensibilidad frente al fluconazol esto se explica con estudios realizados donde mencionan que los pacientes que recibían fluconazol como tratamiento profiláctico tenían más infecciones por especies de *Candida* resistentes a fluconazol y una prolongaba estancia en UCI con mortalidad elevada,

coincidiendo con los resultados obtenidos en nuestro estudio, donde *C. guilliermondii* muestra una menor sensibilidad a fluconazol (tabla 3).

Por otro lado en Medellín en cuanto a la sensibilidad todos los aislamientos mostraron sensibilidad al fluconazol. Se halló resistencia al itraconazol en 9% de los aislamientos de *C. albicans* y en 100% de los de *C. glabrata*. El 2,5% de los aislamientos de *C. albicans* y el 100% de los de *C. kefyr* resultaron sensibles dependiente de la dosis a dicho antifúngico.¹⁷ Podemos rescatar de este estudio que *C. albicans* y especies diferentes a ella están mostrando resistencia y ser S-DD a los triazoles como fluconazol, voriconazol e itraconazol esto debido a su uso en una terapia empírica. Sin embargo cabe resaltar la similitud con nuestro trabajo respecto a que las levaduras aisladas en mujeres gestantes son bastante sensibles a los azoles (tabla 4) lo cual concuerda con esta investigación.

En Huamanga se determinó el patrón antifúngico de especies de *Candida* el cual fue 85,1% sensible al voriconazol, 73,3% al fluconazol y 60,4% a nistatina; el antifúngico que presentó mayor resistencia fue fluconazol con 15,8% seguida de voriconazol con 11,9%; y dosis dependiente fue nistatina con 36,6%.⁴ Estos resultados concuerdan con los nuestros donde las cepas de *Candida* muestran menor sensibilidad al fluconazol y esto se debe al uso profiláctico empírico del fluconazol.

Así mismo se muestran en las Tablas del 5 al 8 que, las edades comprendidas entre 20 a 25 años, estado civil conviviente, semana de gestación comprendida entre 10 a 20 semanas y el grado de instrucción superior como los factores determinantes asociados a la candidiasis

En Huamanga encontraron que los factores que influyeron en la diferenciación de *C. albicans* fueron, el 60% de *C. albicans* en mujeres de 21 a 26 años, 55,1% en mujeres con educación secundaria, 51,9% en casadas, 100% en mujeres que iniciaron su actividad sexual entre los 26 años a más, 100%.¹⁸ En nuestros resultados el grupo etario que se mostró como factor de riesgo asociado a la candidiasis fue de 25 a 35 (Tabla 5) años asemejándose a los resultados de este autor, pero difiere con respecto al grado de instrucción y el estado civil esto probablemente se deba a que el número de mujeres casadas era mucho mayor.

En Guayaquil encontraron que el grupo etario más frecuente fue de 20 a 25 años con un 38,1%, entre los signos y síntomas más predominantes de 420 pacientes embarazadas fueron: el flujo blanquecino 38% (107 casos), seguido de prurito 26%. Las semanas de gestación donde se diagnosticaron caso de candidiasis

fue entre las 31 y 36 semanas en un 36,6% (49 casos).¹⁹ Los resultados de este autor son similares a los nuestros con respecto al grupo etario de 25 a 35 años (Tabla 5) pero son diferentes en la semana de gestación (10 a 20) esto probablemente se deba a que los trabajos se realizaron en diferentes contextos. En Huanta determinaron que los factores epidemiológicos como el estado civil y el número de compañeros sexuales tienen relación con la frecuencia de candidiasis.¹⁵ Este resultado es similar a los nuestros donde encontramos que el estado civil tiene relación con la frecuencia de especies de *Candida* ($p < 0.020$) como se muestra en la Tabla 6.

En Nicaragua, encontraron como factores de riesgo: semana de gestación 20, el bajo nivel académico, el tener nueva pareja, pobre conocimiento sobre salud sexual, inicio de vida sexual temprana y múltiples parejas.¹¹ En nuestros resultados encontramos como factores de riesgo la semana de gestación comprendida entre la décima y vigésima (Tabla 7), semana lo cual concuerda con esta investigación, sin embargo difiere en que hayamos encontrado al nivel superior como factor de riesgo asociado a la candidiasis esto se debe a que la mayor parte de las gestantes pertenecían a este nivel académico.

VI. CONCLUSIONES

1. La frecuencia de candidiasis vaginal en mujeres gestantes fue de 54,2%.
2. *Candida albicans* fue la especie predominante con 84,6%, seguida de *Candida guilliermondii* con 15,4%.
3. EL 96,9% de especies de *C. albicans* y 50% de *C. guilliermondii* mostraron sensibilidad al fluconazol; en tanto que el 100% de *C. albicans* y 66,6% de *C. guilliermondii* fueron sensibles al voriconazol; en lo que refiere a las cepas dosis dependientes, *C. guilliermondii* presentó mayor frecuencia con 50% y 33,3% frente al fluconazol y voriconazol respectivamente, por otro lado no se encontraron cepas resistentes a ninguno de los antifúngicos.
4. Los factores sociodemográficos asociados a las infecciones por especies de *Candida* fueron: 27,9% de las gestantes con candidiasis se encontraron entre las edades de 25 a 35 años, 23,7% corresponde al estado civil conviviente, el 20,8% tiene grado de instrucción superior y el 19,4% de las gestantes tuvieron candidiasis entre las 10 a 20 semanas de gestación.

VII. RECOMENDACIONES

1. Realizar trabajos utilizando la metodología API 20C AUX para la identificación de especies de *Candida sp.*
2. Determinar la sensibilidad con otros antifúngicos comerciales como los azoles, itraconazol y clotrimazol.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cornistein W, Mora A, Orellana N, Capparelli F, y del Castillo M. *Candida*: epidemiología y factores de riesgo para especies no albicans. ELSEVIER [Internet]. 2013 [citado en 01 abr. 2014]. z Disponible en: URL:<http://zl.elsevier.es/es/revista/enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28/candida-epidemiologia-factores-riesgo-especies-no-albicans-90207098-originales-2013>
2. Pérez SA. Ginecología. 2da ed. Santiago (Chile): Publicaciones técnicas Mediterráneo; 2005.
3. De la Parte, M, Mendoza Mireya y Brito Ana. Identificación de especies de levaduras del género *Candida* provenientes de pacientes con vulvovaginitis. Caracas, Venezuela. Escuela de Medicina "José María Vargas", Universidad Central de Venezuela, Departamento de Micología, Instituto de Biomedicina. 2006. [Internet]. [citado 19 de mayo de 2014]. Recuperado a partir de: http://vitae.ucv.ve/pdfs/VITAE_87.pdf
4. Mancilla G. Sensibilidad Antifúngica de especies de *Candida* aisladas de mujeres con candidiasis vaginal. Hospital Regional de Ayacucho, 2012. [Tesis]. Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga. Ayacucho-Perú.
5. García Heredia M, García SD, Copolillo EF, Cora Eliseth M, Barata AD, Va y CA, et al. Prevalencia de candidiasis vaginal en embarazadas: Identificación de levaduras y sensibilidad a los antifúngicos. Rev Argent Microbiol. marzo de 2006; 38(1):9-12.
6. Molina Quispe DH, Tuna Flores S, Hurtado JL. Factores de riesgo relacionados a la prevalencia de I.T.S. por *Candida albicans* en mujeres en edad fértil que concurren al consultorio de ginecología del Centro de Salud «San Miguel» de la población de Villa Serrano en el departamento de Chuquisaca, diciembre a febrero, 2012 - 2013. Arch Boliv Med. /; 17.
7. Guevara J, Bejar V, Cáceres A, Valencia E. Variedades de *Candida* en mujeres con flujo vaginal anormal. BVRevistas [Internet]. 2005. [28 abr. 2014]; Lima. Disponible en: URL: www.sisbib.unmsm.edu.pe/DVRevistas/Anales/v61n1/candida.htm.
8. Azzam W, Julman Cermeño Vivas, Yida Orellán García, Salvador Penna V. Vulvovaginitis por *Candida Spp.* y *Trichomonas Vaginalis* en Mujeres Sexualmente Activas. Investig Clínica [Internet]. 2007 [citado 19 de junio de 2015]; 43(1). Recuperado a partir de: <http://www.produccioncientificaluz.org/index.php/investigacion/article/view/10255>
9. Rivero M, Díaz J, y Centeno S. Frecuencia de especies de *Candida* aisladas en pacientes embarazadas con vulvovaginitis. Rev. Soc. Ven. Microbiol. [Internet]. 2005 Jul [14 Abr 2014]; 23 (2): 148-152. Disponible en: http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S131525562003000200009&lng=es.
10. Llovera V, y Perurena M. Identificación de levaduras de exudados vaginales: características clínicas asociadas a la candidiasis. Rev Cubana MedTrop [Internet]. Universidad de Carabobo Núcleo Aragua. Venezuela Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kouri". 2005 [29 mar 2014]. Disponible en: URL: <http://scielo.sld.cu/pdf/mtr/v56n1/mtr05104.pdf>

11. Berger R, y Rivera N. Infecciones de Transmisión Sexual en embarazadas. Puesto de Salud "Lea Brackett". Bluefields, enero-agosto del 2006. Tesis para optar el título de Médico Cirujano. Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua.
12. García Heredia M, García SD, Copolillo EF, Cora Eliseth M, Barata AD, Vay CA, et al. Prevalencia de candidiasis vaginal en embarazadas: Identificación de levaduras y sensibilidad a los antifúngicos. Rev Argent Microbiol. Marzo de 2006; 38(1): 9-12.
13. Fernandez C. y colaboradores. Sensibilidad *in vitro* de cepas de *Candida* frente a fluconazol y anfotericina B. REV CUBANA MED TROP (internet). Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kouri". 2007;(2):113-8.
14. Arechavala A, Bianchi M, María Robles A, Santiso G, Negroni R. Identificación y sensibilidad frente a fluconazol y albaconazol de 100 cepas de levaduras aisladas de flujo vaginal. Rev Iberoam Micol. Diciembre de 2007; 24(4):305-8.
15. Contres M. Especies de *Candida* asociadas a vaginitis en pacientes del consultorio de ginecología de la Red de Salud Huanta julio-setiembre 2006. Tesis para optar el título de microbióloga. Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga. Ayacucho-Perú.
16. Dolande y col. Distribución y sensibilidad a los antifúngicos de aislamientos clínicos de *Candida* en seis centros de salud del área metropolitana de Caracas, Venezuela (años 2001-2005). Rev Iberoam Micol 2008; 25:17-21.
17. Duque C, Uribe O, Soto A, Alarcón J. Candidiasis vulvovaginal en un grupo mujeres gestantes de Medellín. Infectio. Marzo de 2009; 13(1):14-20.
18. Valdez E. levaduras asociadas a secreciones vaginales, Hospital Tipo II Essalud Huamanga, Ayacucho, 2010. Tesis para optar el título de microbióloga. Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga. Ayacucho-Perú.
19. Murillo S. incidencia de la candidiasis vaginal en mujeres gestantes entre las edades comprendidas de 20 a los 35 años de edad atendidas en el hospital Verdi Cevallos Balda de la ciudad de Portoviejo durante setiembre de 2012 a febrero del 2013, propuesta de protocolo de atención. Tesis. Universidad Estatal de Guayaquil. Facultad de Ciencias Médicas. Escuela de Obstetricia. 2013. Guayaquil.
20. Barrenetxea Z. y Gorka. Clínica Quirón Bilbao y Departamento de Especialidades Médico-Quirúrgicas, Facultad de Medicina y Odontología, Universidad del País Vasco, Vizcaya, España. 2005.
21. Biasoli Marisa. Candidiasis. [Internet]. Argentina. Centro de Referencia de Micología. Disponible en:
URL:http://www.fbioyf.unr.edu.ar/evirtual/file.php/118/MATERIALES_2013/TEORICOS_2013/CANDIDIASIS_2013-1.pdf
22. Panizzo, M; Pérez, C y Maniscalchi, M. Susceptibilidad *in vitro* a los antifúngicos de *Candida sp.* y serotipos de *Candida albicans* aisladas de pacientes con vaginitis primaria y recurrente. Bol SocVenezMicrobiol 2005; 20(1):16-21.
23. Pimentel B. y Reynolds E. Candidiasis Vaginal. RevPaceñaMedFam 2007; 4(6): 121-127. Disponible en:
URL:http://www.mflapaz.com/Revista_6/revista_6_pdf/6%20Candidiasis%20vaginal.pdf
24. Buscemi L. Arechavala A. y Negroni R. Estudio de las vulvovaginitis agudas en pacientes adultas, sexualmente activas, con especial referencia a la candidiasis, en el Hospital de Infecciosas Francisco J. Muñiz. Rev.

25. IberoamMicol. [Internet]. 2005. [citado en 15 de mayo del 2014]; V. (21): 1- Disponible en:
URL: <http://www.reviberoammicol.com/2004-21/177181.pdf>
26. Mendoza M. Importancia de la identificación de levaduras. RevSocVenezMicrobiol 2005; 25(1):13-21.
27. Prieto J. La clínica y el laboratorio. 20ª ed. Barcelona (España): Masson S.A.; 2006.
28. Martínez M, Barria P, Meneses R, Oyarzún P, Sandoval J. Vulvovaginitis en la adolescencia: Estudio etiológico. Rev. ChilObstetginecol[Internet]. 2005 [20 abr 2014]; 68 (6) (3 páginas en pantalla). Disponible en:
URL: http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S071775262003000600008&script=sci_arttext
29. Diariomedico.com. [Internet]. Madrid: Unidad Editorial. 2009 [08 de Abr 2014]. Disponible en:
URL: <http://www.dmedicina.com/enfermedades/dermatologicas/candidiasis>
30. Quintás L. Tratamiento de la candidiasis/ micosis vulvovaginal. Documentos 1aria [Internet]. 2005. [09 abr 2014]. Disponible en:
URL: <http://www.1aria.com/docs/sections/otras/ginecologia/vulvovaginitis/Vulvovaginitis-Candidiasis.pdf>
31. Maribel E. Dolande Franco, Vera Reviákina, María Mercedes Panizo, Carolina Macero, Xiomara Moreno, Alberto Calvo. Distribución y sensibilidad a los antifúngicos de aislamientos clínicos de *Candida* en seis centros de salud del área metropolitana de Caracas, Venezuela (años 2003-2005). RevIberoamMicol [internet] 2008. [Citado en 25 abr. 2014]. 25: 17-21 Disponible en:
URL: <http://www.reviberoammicol.com/2008-25/017021.pdf>
32. Llovera V. Prevalencia y sensibilidad de *Candida spp* a fluconazol en la clínica de la Sociedad Anticancerosa de Maracay, Venezuela. Artículos VITAE [Internet]. 2010 [19 de jun 2014]; (Nº 44): 8 pag. Disponible en:
http://vitae.ucv.ve/index_pdf.php?module=articulo_pdf&n=4265&rv=97
33. Mendoza M. González I. Vellorí E. Salazar W. Mendoza L. Zambrano E. y De Albornoz M. Aislamiento, identificación y serotipificación de levaduras obtenidas del flujo vaginal en pacientes con clínica de vaginitis. InvestClin 1999; 40(1):25-36.
34. Normas para la garantía de la calidad en citología cérvico-uterina. 2005. Liga colombiana contra el cáncer. Programa de control de calidad en citologías. Colombia.
35. Instituto Nacional de Salud. Manual de procedimientos y técnicas de Laboratorio para la Identificación de los principales hongos oportunistas causantes de micosis humana. 2007. Lima – Perú.
36. Acción farmacológica del fluconazol. 2010. Disponible en:
URL: <http://www.es.wikipedia.org/wiki/fluconazol>.
37. Acción farmacológica del voriconazol. 2010. Disponible en:
UR.: <http://www.es.wikimedia.org/wiki/life:voriconazol>
38. Instituto Nacional de Salud. Manual de procedimiento para la determinación de la sensibilidad *in vitro* a los antifúngicos para especies de *Candida*- Método difusión en agar. Lima. 2014
39. Marichal P, Gorrens J, Coene MC, Le Jeune L, Vanden BoscheH. Origin of differences in susceptibility of *Candida krusei* to azole antifungal agents. Mycoses 2005;38: 111-7.

ANEXO 1.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Proyecto de investigación: "Sensibilidad antifúngica de especies de *Candida* aisladas de secreción vaginal de gestantes que acuden al Hospital Regional Miguel Ángel Mariscal Llerena, Ayacucho 2014".

Esta investigación es realizada por la Dirección Regional de Salud y será ejecutado en julio del 2014 por lo que lo invitamos a participar en este estudio, cuyo objetivo principal es Evaluar la sensibilidad Antifúngica de especies de *Candida* aisladas de secreción vaginal de mujeres gestantes que acuden al HRA, que puedan predisponer al desarrollo de esta enfermedad que se caracteriza por aumento del flujo vaginal (leucorrea) asociado a quemazón y prurito, que puede favorecer la aparición de rotura prematura de membranas por consiguiente parto prematuro y que repercute en una disminución de la calidad de vida de las personas afectadas.

Si usted acepta participar en esta estrategia, nosotros le haremos algunas preguntas y anotaremos sus respuestas en esta ficha de recolección de datos. A demás se le realizará una toma de muestra de secreción vaginal con la ayuda de un especulo introduciendo el hisopo en el saco vaginal, si fuese necesario o solo con hisopo realizando movimientos rotatorios. Esta muestra servirá para saber si Ud. está infectada o no.

La toma de muestra está libre de riesgos.

Todos los exámenes de laboratorio serán gratuitos no te ocasionarán gastos.

Es posible que de su participación en este estudio no obtenga un beneficio directo sin embargo si su resultado fuera positivo, Uds. Recibirá una consejería por los profesionales de la salud. Su participación en el estudio es totalmente voluntaria, y usted decide no participar puede retirarse sin que tenga que dar explicaciones, no habrá ninguna represaría ni afectará en su beneficios para su atención en el servicio.

En el caso de que fuese positivo se mandaran las muestras al INS para su control de calidad es decir que ellos van a supervisar nuestro trabajo para cuidar que no se cometan errores.

Si requiere mayor información o tenga otras dudas puede comunicarse con el investigador OSCCO CCORAHUA, Lusber. Teléfono 966888179, email: lusberoscco@hotmail.com

Firma y huella de la paciente
Fecha:

Firma y huella del investigador

ANEXO 2.

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS
Sensibilidad antifúngica de especies de *Candida* aisladas de
secreción vaginal de gestantes que acuden al Hospital
Regional "Miguel Ángel Mariscal Llerena", Ayacucho 2014

FECHA: ___/___/___ N° de ficha: _____

HC: _____

I. DATOS GENERALES

| | |
|---|------------------|
| Nombre: | Edad: años |
| Lugar de origen 1)urbano 2) rural | |
| Grado de Instrucción: 1) ninguna 2) primaria 3) secundaria 4) superior | |
| Estado civil: 1) soltera 2) casada 3) conviviente 4) divorciada 5) viuda | |

II. ASPECTO GINECO-OBSTETRICO

| |
|----------------------------|
| Semana de gestación: |
|----------------------------|

9. EXAMEN FÍSICO-SIGNOS Y SINTOMAS

| | |
|--|---|
| Color Sec. Vag: 1) Gris y/o amarronado 2) Blanco Verdoso 3) amarillo blanco 4) otros..... | |
| Olor Sec. Vag: 1) A pescado 2) maloliente 3) habitual 4) otros..... | |
| Aspecto Sec. Vag: 1) Grumoso viscoso 2) lechoso homogéneo 3) espumoso 4) otros..... | |
| Eritema vulvar: 1) si 2) no | Prurito vulvar: 1) intenso 2) leve e intenso 3) no |
| Disuria 1) si 2) no | Disparreumia: 1) si 2) no |

VI. EXAMEN DE LABORATORIO

| |
|-------------|
| Diagnóstico |
|-------------|

ANEXO 3.

Figura 1. Colonias de *Candida* en medio Crom agar



ANEXO 4

Figura 2. Entrevistando a una gestante en el servicio de Gineco-Obstetricia del HRA.



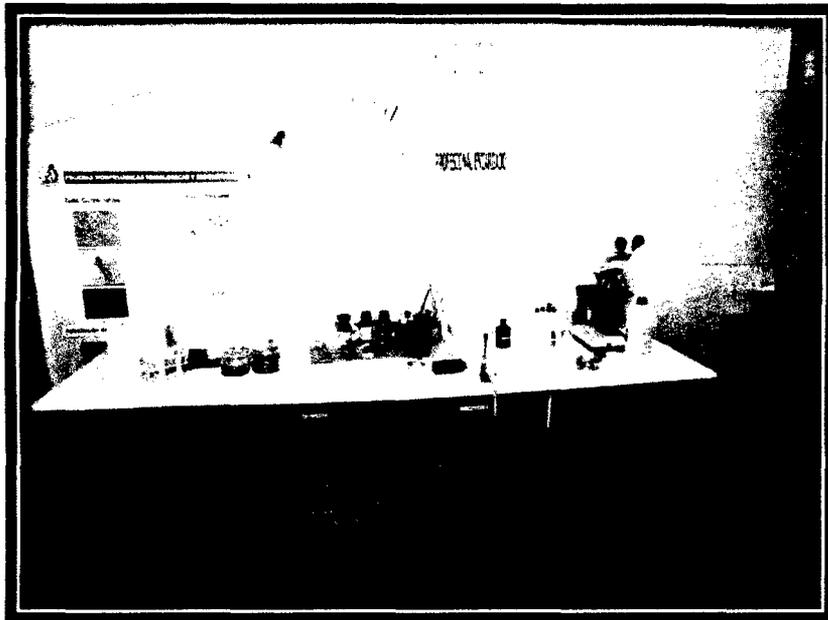
ANEXO 5

Figura 3. Procesando las muestras de cepas de *Candida* en el área de micología del Laboratorio de Referencia Regional de Ayacucho.



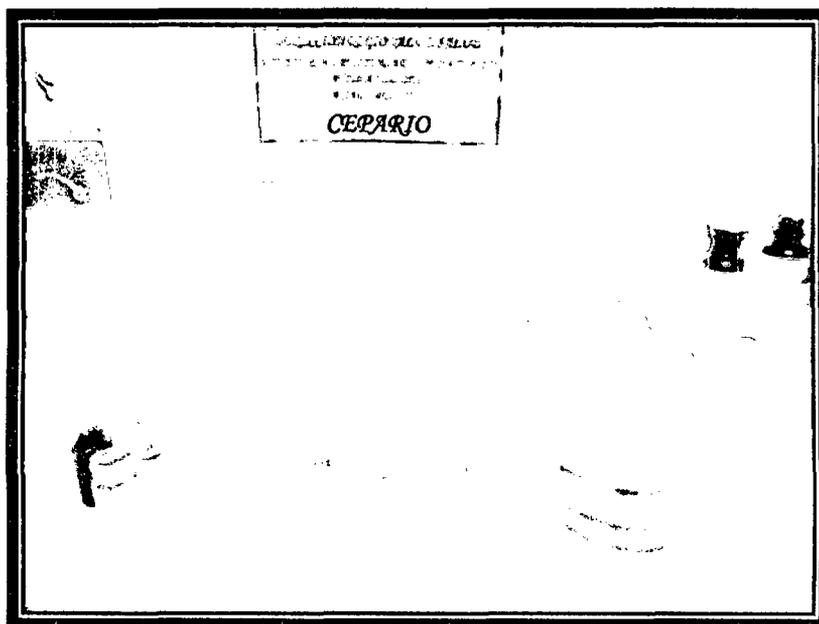
ANEXO 6.

Figura 4. Ambiente de Micología del Laboratorio de Referencia Regional de Salud Pública Ayacucho



ANEXO 7.

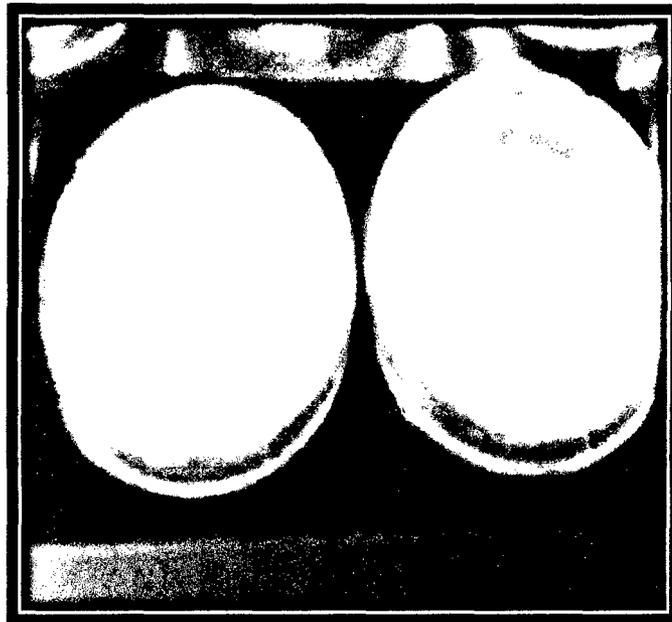
Figura 5. Viales con cepas de *Candida* (izquierda), placas petri con cepas de *Candida* (derecha)



185679

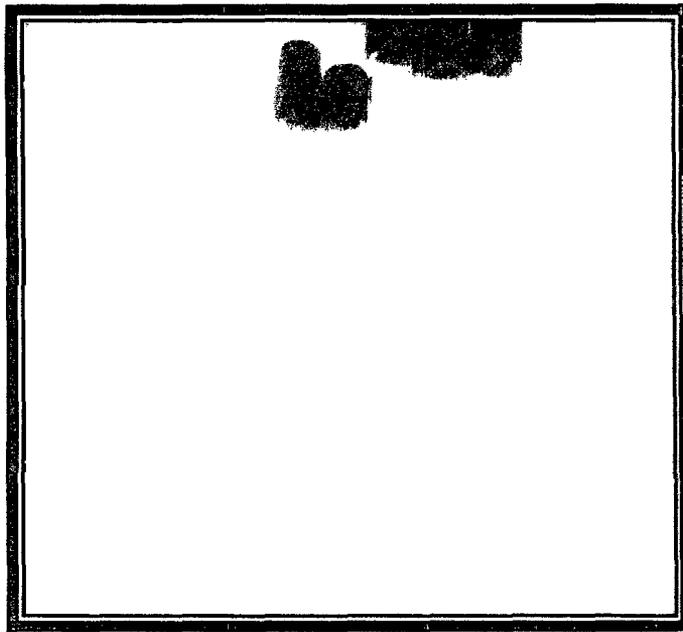
ANEXO 8.

Figura 6. Halos de sensibilidad de *Candida* frente a los antifúngicos



ANEXO 9.

Figura 7. Reacción de pruebas bioquímicas para *Candida albicans*.



ANEXO 10.

BASE DE DATOS

| CLAVE | Grado de instrucción | Estado civil | edad | Semana de gestación | Resultado |
|-------|---------------------------|--------------|-------|---------------------|-----------|
| 0 | Sin instrucción | Soltera | 15-25 | 0 - 10 | Positivo |
| 1 | Primaria | Casada | 25-35 | 10 - 20 | negativo |
| 2 | Secundaria | Conviviente | 35-45 | 20 - 30 | |
| 3 | Superior | Divorciada | | 30 - 40 | |
| 4 | Superior no universitaria | Viuda | | | |

| CLAVE | Especie de <i>Candida</i> | Sensibilidad al voriconazol | Sensibilidad al fluconazol |
|-------|-------------------------------|-----------------------------|----------------------------|
| 0 | <i>Candida albicans</i> | Sensible | Sensible |
| 1 | <i>Candida guilliermondii</i> | Dosis dependiente | Dosis dependiente |
| 2 | | resistente | resistente |

LEYENDA

- A: Grado de instrucción
- B: Estado civil
- C: Edad
- D: Semana de gestación
- E: Resultado
- F: Especie
- G: Sensibilidad al voriconazol
- H: Sensibilidad al fluconazol

ANEXO 11.

Base de datos

| VARIABLES N° DE ENCUESTA | A | B | C | D | E | F | G | H |
|--------------------------------|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 3 | 2 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| 3 | 4 | 2 | 0 | 3 | 1 | - | - | - |
| 4 | 2 | 2 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5 | 4 | 2 | 1 | 3 | 1 | - | - | - |
| 6 | 4 | 2 | 2 | 2 | 1 | - | - | - |
| 7 | 2 | 2 | 1 | 3 | 1 | - | - | - |
| 8 | 2 | 2 | 2 | 3 | 1 | - | - | - |
| 9 | 3 | 1 | 1 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 10 | 2 | 0 | 0 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 11 | 2 | 2 | 0 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 12 | 1 | 1 | 2 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 13 | 2 | 0 | 1 | 3 | 1 | - | - | - |
| 14 | 4 | 0 | 0 | 3 | 1 | - | - | - |
| 15 | 2 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 16 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | - | - | - |
| 17 | 1 | 2 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 18 | 3 | 0 | 1 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 19 | 4 | 0 | 0 | 3 | 1 | - | - | - |
| 20 | 2 | 2 | 1 | 3 | 1 | - | - | - |
| 21 | 3 | 0 | 0 | 2 | 1 | - | - | - |
| 22 | 4 | 2 | 0 | 3 | 1 | - | - | - |
| 23 | 2 | 2 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 24 | 2 | 2 | 1 | 3 | 1 | - | - | - |
| 25 | 2 | 0 | 0 | 1 | 1 | - | - | - |
| 26 | 3 | 2 | 0 | 1 | 1 | - | - | - |
| 27 | 2 | 2 | 1 | 2 | 1 | - | - | - |
| 28 | 3 | 1 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 29 | 3 | 2 | 1 | 2 | 1 | - | - | - |
| 30 | 3 | 1 | 1 | 3 | 1 | - | - | - |
| 31 | 4 | 2 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |

| | | | | | | | | |
|----|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 32 | 4 | 2 | 0 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 33 | 3 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 34 | 3 | 1 | 0 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 35 | 3 | 2 | 1 | 1 | 1 | - | - | - |
| 36 | 3 | 2 | 1 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 37 | 2 | 2 | 0 | 1 | 1 | - | - | - |
| 38 | 3 | 2 | 1 | 1 | 1 | - | - | - |
| 39 | 4 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 40 | 2 | 2 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| 41 | 2 | 1 | 2 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 42 | 3 | 1 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 43 | 2 | 1 | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 44 | 1 | 1 | 2 | 2 | 0 | 1 | 1 | 1 |
| 45 | 3 | 2 | 0 | 1 | 1 | - | - | - |
| 46 | 3 | 2 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| 47 | 4 | 0 | 0 | 3 | 1 | - | - | - |
| 48 | 3 | 1 | 1 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 49 | 2 | 2 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| 50 | 2 | 0 | 0 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 51 | 4 | 2 | 0 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 52 | 3 | 0 | 1 | 1 | 1 | - | - | - |
| 53 | 4 | 1 | 1 | 2 | 1 | - | - | - |
| 54 | 4 | 1 | 1 | 3 | 0 | 1 | 0 | 1 |
| 55 | 4 | 0 | 0 | 1 | 1 | - | - | - |
| 56 | 3 | 2 | 1 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 57 | 1 | 2 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 58 | 3 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 1 | 1 |
| 59 | 3 | 0 | 0 | 0 | 1 | - | - | - |
| 60 | 4 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 61 | 3 | 1 | 1 | 3 | 1 | - | - | - |
| 62 | 2 | 2 | 0 | 0 | 1 | - | - | - |
| 63 | 2 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 64 | 4 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 65 | 3 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 66 | 3 | 0 | 0 | 2 | 1 | - | - | - |
| 67 | 4 | 2 | 1 | 3 | 1 | - | - | - |

| | | | | | | | | |
|----|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 68 | 4 | 2 | 1 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 69 | 4 | 2 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 70 | 4 | 1 | 2 | 1 | 1 | - | - | - |
| 71 | 3 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 72 | 2 | 2 | 1 | 3 | 1 | - | - | - |

ANEXO 12.

MATRIZ DE CONSISTENCIA

| TÍTULO | PROBLEMA | OBJETIVOS | MARCO TEÓRICO | VARIABLES | METODOLOGÍA |
|---|--|--|---|--|---|
| Sensibilidad antifúngica de especies de <i>Candida</i> aisladas de secreción vaginal de gestantes que acuden al Hospital Regional "Miguel Ángel Mariscal Llerena", Ayacucho 2014. | ¿Cuál será la sensibilidad antifúngica de especies de <i>Candida</i> aisladas de secreción vaginal de gestantes que acuden al Hospital Regional "Miguel Ángel Mariscal Llerena" de Ayacucho, durante los meses de julio a diciembre de 2014? | <p>O. GENERAL Evaluar la Sensibilidad antifúngica de especies de <i>Candida</i> aisladas de secreción vaginal de gestantes que acuden al Hospital Regional "Miguel Ángel Mariscal Llerena" de Ayacucho, 2014.</p> <p>O. ESPECIFICOS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Determinar la frecuencia de la candidiasis de mujeres gestantes • Determinar la frecuencia de especies de <i>Candida</i> de mujeres gestantes. • Determinar la sensibilidad antifúngica de especies de <i>candida</i>. • Describir los factores relacionados a la candidiasis. | <p>Antecedentes Candidiasis Agente etiológico <i>Candida</i> Taxonomía Signos y síntomas Diagnostico Diagnóstico diferencial Exámenes complementarios. Factores predisponentes Tipificación Sensibilidad antifúngica Tratamiento Tratamiento en mujeres embarazadas Epidemiología de la candidiasis Prevención Fluconazol Voriconazol</p> | <p>Principal</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sensibilidad de especies de <i>Candida</i> <p>secundaria</p> <ul style="list-style-type: none"> • Especies de <i>Candida</i> | <p>POBLACIÓN Mujeres gestantes que acuden al Hospital Regional de Ayacucho.</p> <p>MUESTRA Estará conformada por gestantes que acuden al Servicio de Gineco-obstetricia del Hospital Regional de Ayacucho.</p> <p>Metodología de trabajo Toma de muestra Hisopado vaginal Diferenciación de especies de <i>Candida</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Tubo germinativo • CROM Agar • Asimilación de azucaras • Producción de clamidospora • Prueba de la ureasa <p>Sensibilidad antifúngica</p> <ul style="list-style-type: none"> • Método de disco difusión en agar <p>Análisis Estadístico Los datos se ordenaron en cuadros estadísticos y se determinó la prueba de χ^2 para determinar asociaciones estadísticas utilizando el programa SPSS versión 20.</p> |

BIBLIOTECA E INFORMACION
CULTURAL
U.N.S.C.H.