

**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 mujeres con candidiasis vaginal, Hospital  
Regional de Ayacucho, 2012”.**

**TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO PROFESIONAL DE  
BIOLOGA**

**CON MENCIÓN EN LA ESPECIALIDAD DE MICROBIOLOGÍA**

**Presentado por:**

**Bach. MANCILLA ROJAS, GRISÉLIDA**

**AYACUCHO, PERÚ**

**2014**

Tesis  
3690  
Man

**ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS**  
R.D. N° 077-UNSCH- FCB-D  
**Bach. GRISELIDA MANCILLA ROJAS**

En la ciudad de Ayacucho siendo las siete y diez minutos de la noche del día catorce de junio del año dos mil trece en el auditorio de los laboratorios de la Facultad de Ciencias Biológicas bajo la presidencia (e) del Dr. Homero Ango Aguilar y como miembros del jurado calificador el Mg. Aurelio Carrasco Venegas y el Mg Víctor Luis Cárdenas López (asesor), actuando como secretario Docente (e) el Mg. Víctor Luis Cárdenas López en mérito a la R.DN: 077-UNSCH-FCB-D de fecha tres de junio del año dos mil trece, quienes recepcionarán la sustentación de la tesis titulado: "Sensibilidad antifúngica de especies de Candida aisladas de mujeres con candidiasis vaginal. Hospital Regional de Ayacucho, 2012", presentado por la Bachiller en Ciencias Biológicas Sta. Grisélida Mancilla Rojas quien pretende optar el título profesional de bióloga con mención en la especialidad de microbiología.

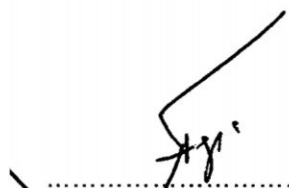
Luego de verificar la documentación correspondiente, el Sr. Presidente (e) del jurado calificador indica a la Srta. Sustentante que la exposición de la investigación tiene cuarenticinco minutos tal como dispone el reglamento.

Concluido la etapa de exposición de la investigación el sr. Presidente invitó a los miembros del jurado calificador a solicitar las aclaraciones, preguntas u observaciones que crean por conveniente.

Concluida esta etapa, el Sr. Presidente del jurado calificador invitó a la Srta. Sustentante y al público a abandonar momentáneamente las instalaciones del auditorio de los laboratorios de la Facultad de Ciencias Biológicas para que los miembros del Jurado puedan deliberar y calificar el trabajo de investigación, en privado, arribándose a los siguientes resultados:

<b>MIEMBROS DEL JURADO</b>	<b>EXPOSICIÓN</b>	<b>RPTA A PREGUNTAS</b>	<b>PROMEDIO</b>
Dr. Homero Ango Aguilar	15	15	15
Mg. Aurelio Carrasco Venegas	18	18	18
Mg. Víctor Luis Cárdenas López	18	18	<u>18</u>
	<b>PROMEDIO FINAL:</b>		17

Luego de concluida la etapa de evaluación la Srta. Sustentante obtuvo la calificación promedio aprobatorio de Diecisiete (17) de la cual dan fe los Miembros del Jurado de sustentación estampado sus firmas al pie de la presente. Siendo las ocho y cuarenta minutos de la noche se dio por concluido el presente acto académico.

  
.....  
Dr. Homero Ango Aguilar  
Presidente - Miembro

  
.....  
Mg. Aurelio Carrasco Venegas  
Miembro

  
.....  
Mg. Víctor Luis Cárdenas López  
Secretario Docente (e)  
Miembro

## **DEDICATORIA**

A Dios, que guía y sostiene con todo el amor del mundo, a Victoria Abigail y Luis Joaquín mis padres.

## **AGRADECIMIENTO**

Mi *Alma Mater* la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga, por haberme acogido y brindado la oportunidad de forjarme como profesional.

A la Facultad de Ciencias Biológicas, a la Escuela de Formación Profesional de Biología, al Área académica de Microbiología, a la plana de Docente por sus enseñanzas, dedicación y apoyo brindado

Al Instituto Nacional de Salud Pública de Lima, Área de Micología por haberme brindado apoyo incondicional capacitándome en el tema.

Al Laboratorio Referencial Regional de Ayacucho por haberme brindado las facilidades para el procesamiento de muestras.

Al Hospital Regional de Ayacucho por permitirme y facilitarme la toma de muestras.

A mis asesores: Dra. Susana Zurita Macalupo, Mg Víctor Luis Cárdenas López, Blgo. Aurelio Carrasco Venegas y Blga. Myriam Meneses Meneses.

A la Blga Flor Urcia Ausejo, Tec. Lab. Alida Navarro Mariñas del Instituto Nacional de Salud Pública del área de Micología, Blgo Abelino Cordero Condori Jefe del Laboratorio Referencial de Salud Pública - DIRESA por brindarme un espacio en el Área de Micología, Dr. Luis Eusebio Huamaní Berrocal Jefe del Laboratorio del Hospital Regional de Ayacucho, Blga Lucia Ccorahua Tacsí del Área de Micología.

## ÍNDICE

	Pág.
DEDICATORIA	ii
AGRADECIMIENTO	iii
INDICE GENERAL	iv
INDICE DE TABLAS	v
INDICE DE ANEXOS	vi
RESUMEN	vii
I. INTRODUCCIÓN	1
II. MARCO TEÓRICO	4
2.1. Antecedentes	4
2.2. Candida	6
2.3. Candidiasis	11
2.4. Sensibilidad	19
2.5. Antifúngico	20
III. MATERIALES Y MÉTODOS	23
3.1. Zona de estudio	23
3.2. Lugar de ejecución	23
3.3. Instrumento de recolección de datos	23
3.4. Definición de la población	24
3.5. Recolección de datos epidemiológicos	24
3.6. Recolección de muestras biológicas	25
3.7. Examen directo	25
3.8. Aislamiento de levaduras	25
3.9. Identificación de especies de Candida	26
3.10. Método de Difusión en Agar con disco	28
3.11. Diseño estadístico	29
IV. RESULTADOS	30
V. DISCUSIONES	34
VI. CONCLUSIONES	40
VII. RECOMENDACIONES	41
VIII. REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA	42
ANEXOS	45

## INDICE DE TABLAS

	<b>Pag.</b>
Tabla 1. Frecuencia de especies de Candida aisladas de mujeres con candidiasis vaginal del servicio de Gineco - Obstetricia del hospital Regional de Ayacucho, 2012.	30
Tabla 2. Sensibilidad frente al Fluconazol de especies de Candida aisladas de mujeres con candidiasis vaginal del servicio de Gineco – Obstetricia del Hospital de Regional de Ayacucho, 2012	31
Tabla 3. Sensibilidad frente a Voriconazol de especies de Candida aisladas de mujeres con candidiasis vaginal del servicio de Gineco-Obstetricia del hospital Regional de Ayacucho, 2012.	32
Tabla 4. Sensibilidad frente a nistatina de especies de Candida aisladas de mujeres con candidiasis vaginal del servicio de Gineco-Obstetricia del Hospital Regional de Ayacucho, 2012.	33

## INDICE DE ANEXOS

	<b>Pág.</b>
Tabla 5. Ficha de datos.	46
Tabla 6. Consentimiento informado.	47
Figura 1. Medios de cultivos utilizados.	48
Figura 2. Preparación de las muestras de secreción vaginal, para la observación al microscopio.	49
Figura 3. Aislamiento primario en agar Sabouraud de las muestras de secreción vaginal.	50
Figura 4. Aislamiento secundario en agar papa dextrosa para realizar las pruebas macroscópicas, microscópicas y bioquímicas.	51
Figura 5. Tipificación de las cepas aisladas en Agar arroz, Medio base carbohidrato, Caldo sabouraud, Agar Mycosel y Agar úrea.	52
Figura 6. Prueba de sensibilidad a antifúngicos, en agar Mueller Hinton enriquecido.	53
Figura 7. Sensibilidad de las cepas de Candida sp. a los antifúngicos.	54
Figura 8. Pruebas bioquímicas usando API 20 CAUX	55
Tabla 7. Diámetros de sensibilidad y resistencia estándar frente a antifúngicos	56
Tabla 8. Características bioquímicas de las levaduras frecuentes en salud pública.	57
Figura 9. Flujograma de toma de muestras y aislamiento de levaduras	58
Figura 10. Flujograma de identificación de levaduras	59
Figura 11. Flujograma de sensibilidad fúngica	60
Matriz de consistencia	61

## RESUMEN

Las pruebas de sensibilidad de los agentes antifúngicos fue por muchos años un problema de poca importancia, recientemente se está convirtiendo en una necesidad de los laboratorios de Micología médica, debido al incremento de resistencias a esta droga.

El presente estudio tiene como objetivo aislar e identificar especies de *Candidas* de secreción vaginal de mujeres que acudieron al servicio de Gineco-Obstetricia y determinar la sensibilidad frente a Fluconazol, Voriconazol y Nistatina en el Laboratorio de Referencia Regional de Salud Pública – DIRESA, Ayacucho – 2012.

Se estudiaron 101 mujeres con candidiasis vaginal cuyas muestras vaginales se recolectaron e identificaron mediante las siguiente pruebas microbiológicos: observación directa con KOH al 10%, cultivo en medio de agar sabouraud (ASD) más cloranfenicol, pruebas bioquímicas (asimilación de carbohidratos, TG, CHL, FP, 42°C, URE, susceptibilidad a cicloheximida y CHROMagar) y la sensibilidad antifúngica se realizó por el método de difusión en agar con disco.

Entre las especies de *Candida*, *C. albicans* fue la más frecuente con 81,2% (82/101), *C. glabrata* con 15,8% (16/101), *C. dublinensis* con 1% (1/101), *C. parapsilosis* con 1% (1/101) y *C. lucitaniae* con 1% (1/101).

*C. albicans* presentó mayor sensibilidad a voriconazol con 84,1% seguido por fluconazol con 75,6% y nistatina con 64,6%. *C. glabrata* presento mayor sensibilidad a voriconazol con 93,75%, a fluconazol con 62,5% y a nistatina con 37,5%.

**PALABRAS CLAVES:** Candidiasis vaginal, sensibilidad antifúngica, Fluconazol, Voriconazol, Nistatina

## I. INTRODUCCIÓN

La infección causada por levaduras del género *Candida* ha aumentado en los últimos años y se han convertido en un grave problema en el sector salud. La candidiasis vaginal es una de las tres principales causas de consulta médica y la complicación más frecuente en los pacientes que acuden a consulta ginecológica.<sup>1</sup>

En el ámbito hospitalario, la candidiasis vaginal suele representar entre el 30 al 35% de los casos, considerada la segunda causa más frecuente del síndrome del flujo vaginal.<sup>2</sup>

No se conoce la real incidencia de la candidiasis vaginal. Una de las razones es la automedicación y/o el sobre diagnóstico del problema. Se considera que sólo el 20 al 30% de las mujeres que se auto medican en realidad si la tienen. Se estima que el 75% de todas las mujeres, en algún momento de su vida desarrollan infección vaginal por hongos y de estas el 40 al 50% desarrollan recurrencia. Cerca de 5% de las mujeres experimentan infecciones recurrentes, con más de 4 episodios por año.<sup>3</sup>

Las especies asociadas a la infección vaginal por *Candida* son: *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. guilliermondi* y *C. lusitaniae*. Hay que tener

en cuenta la existencia de más de 100 diferentes especies de *Candida* e incluso, *Candida albicans*, la especie frecuente tiene más de 200 cepas distintas.<sup>2</sup>

En las últimas décadas se ha observado un incremento de las infecciones invasoras ocasionadas por levaduras. Aunque *Candida albicans* es el principal aislamiento de muestras clínicas, incrementa la proporción de afecciones debidas a otras especies de *Candida*. La aparición de un mayor número de aislamientos resistentes a diversos antifúngicos de uso habitual, obliga a una identificación de estos microorganismos para poder instaurar el tratamiento antimicótico adecuado.<sup>4</sup>

En el Perú no se ha encontrado estudios respecto a sensibilidad antifúngica en especies de *Candida* vaginal pero, si en otros países. En la región de Saurashtra de Gujarat, India respecto a sensibilidad antifúngica en los casos de candidiasis vaginal reportaron que *Candida albicans* es la especie más aislada con un 66.1%, seguido por *Candida glabrata* (14.1%) y *Candida tropicalis* (11.2%). La prueba de susceptibilidad anti hongo se realizó por el método de difusión de disco – NCCLSM44. Para fluconazol sensibles el 91.8% y el 3% fueron resistentes de los aislados.<sup>5</sup>

Por lo cual es de suma importancia realizar trabajos de investigación que muestren el nivel de sensibilidad de los antifúngicos de uso común frente a las especies de *Candida* en muestras de secreción vaginal, en tal sentido el presente trabajo nos da una referencia de estado actual de la susceptibilidad de las especies de *Candida* aisladas de vaginas frente fluconazol, voriconazol y nistatina en el Hospital Regional de Ayacucho.

La importancia de identificar y determinar la sensibilidad antifúngica de las especies de *Candida* asociadas a vaginitis radica especialmente en el tratamiento ya que en la actualidad, debido a diferentes patrones y grados de sensibilidad de las diferentes especies de *Candida*, han registrado un aumento

en los índices de resistencia a los antifúngicos, por cuestión es aconsejable la identificación hasta llegar a especie y luego realizar la prueba de sensibilidad a cada especie aislada.

Por lo antes mencionado, se propuso los siguientes objetivos:

- Aislar especies de *Candida* de mujeres con candidiasis vaginal que acuden al servicio de Gineco - Obstetricia del Hospital Regional de Ayacucho.
- Identificar las especies de *Candida* aisladas de mujeres con candidiasis vaginal que acuden al servicio de Gineco - Obstetricia del Hospital Regional de Ayacucho.
- Determinar la sensibilidad antifúngica (Fluconazol, Voriconazol y Nistatina) de especies de *Candida* aisladas de mujeres con candidiasis vaginal del Hospital Regional de Ayacucho.

## II. MARCO TEÓRICO

### 2.1. ANTECEDENTES

Salehei Z, et al.<sup>3</sup> Irán, mostraron que la frecuencia de *C. albicans* 53 (79,1%), *C. glabrata* 8 (11,9), *C. tropicalis* 4 (5,9%) y *C. krusei* 2 (2,9%). Las dos cepas de *C. krusei* fueron resistentes a fluconazol y Nistatina, los ocho aislados de *C. glabrata* fueron resistentes a fluconazol, *C. albicans* de 53 aislados el 43 son resistentes a fluconazol. En el presente estudio, la mayoría de los aislados (85,1%) fueron resistentes a Fluconazol.

Rosu A, et al.<sup>6</sup> Rumania, estudiaron 30 aislamientos positivos para candida de mujeres que acudieron al hospital de emergencia de Criova, la más frecuente fue *C. albicans* (53,3%), *C. glabrata* (20,0%), *C. tropicalis* (13,3%), *C. parapsilosis* (6,67%), y *C. krusei* (6,67%). Las cepas aisladas de Candida tenían una alta susceptibilidad a voriconazol (96,67%).

Kikani M, et al.<sup>5</sup> La India, refirieron que de 1000 pacientes examinados en este estudio, 304 (30,4%) resultaron positivos para Candida en cultivo, *C. albicans* fue la más aislada, teniendo incidencia de (66,1%), seguido de *C. glabrata* (14,1%), *C. tropicalis* (11,2%), *C. parapsilosis* (4,9%), *C. krusei* (2,3%,) y *C. guilliermondii* (1,3%). Las pruebas de susceptibilidad anti hongos para el fluconazol e itroconazol fueron realizados por el método de difusión en disco. Para fluconazol,

sobre todas las cepas, sensibles fueron 91.8%, aislados sensibles a la función de la dosis fueron 5,3% y la resistencia se detectó en 3% de los aislados.

Khan F, y Baqai R.<sup>7</sup> En Pakistán, estudiaron 100 aislamientos positivos para candida, de los cuales la especie con mayor frecuencia fue *C. albicans* 30 (30%), *C. tropicalis* 21 (21%), *C. parapsilosis* 10 (10%), *C. parakrusei* 8 (8%), *C. glabrata* 8 (8%) y *C. krusei* 3 (3%). La actividad antifúngica indica que fluconazol (CMI 64 y 32 microg/mL) efectivo contra 29 (36,2%) y el disco de nistatina (100 unidades) fue de 51 (63,5%) efectivos.

Duque C, et al.<sup>8</sup> Colombia, obtuvieron como resultado la prevalencia de *candida spp.* de 33,3% (*C. albicans*, 77%; *C. parapsilosis*, 11%; *C. tropicalis*, 5%; *C. glabrata*, 3%; *C. guilliermondi*, 2%; *C. kéfir*, 1% y *C. famata*, 1%). Todos los aislamientos mostraron sensibilidad al fluconazol.

Duque C, et al.<sup>9</sup> En Colombia, incluyeron 150 mujeres con diagnóstico de vaginitis por *Candida* procedentes de la ciudad de Medellín durante el periodo febrero 2006 a noviembre de 2008. La prevalencia de las diferentes especies de *Candida* fue de *C. albicans* 80%, *C. parapsilosis* 10%, *C. glabrata* 5,3%, *C. tropicalis* 2%, *C. guilliermondii* 1,3%, *C. kefir* 0,7% y *C. famata* 0,7%. En cuanto al perfil de sensibilidad a los antimicóticos se observó que el 90% de los aislamientos de *Candida albicans* fueron sensibles al fluconazol y voriconazol, el 10% intermedio a fluconazol y resistente a voriconazol. El 100% de los aislamientos de *C. glabrata* sensibles a fluconazol y voriconazol. *C. kefir* fue intermedio a fluconazol en el 100% de los aislamientos.

Arechavela et al.<sup>10</sup> Argentina, identificaron que el 86% correspondían a *C. albicans*, el 6% a *C. glabrata* y el resto se identificaron como *C. inconspicua* (3%), *C. krusei* (2%), y *C. intermedia*, *C. holmii* y *trichosporon asahii* con un único aislamiento (1%). Determinaron las concentraciones inhibitorias mínimas

donde *C. glabrata*, *C. krusei* y *C. inconspicua* fueron las especies con mayor resistencia a fluconazol, en tanto que todas las *C. albicans* fueron sensibles.

## 2.2. CANDIDA

El género *Candida* pertenece a la familia Cryptococcaceae dentro de la división Deuteromycota, compuesto por más de 200 especies diferentes y con hábitat natural ubicuo. Muchas de estas especies forman parte de nuestra flora normal de la piel, tracto gastro intestinal, genitourinario y respiratorio; aproximadamente un 10% de estas se relacionan con enfermedades infecciosas.<sup>11</sup>

Las levaduras del género *Candida* son hongos dimórficos que existen como blastosporas, que son las encargadas de la transmisión y la colonización asintomática y como micelios, que son resultados de germinación de las blastosporas y que fomentan la colonización y facilitan la invasión tisular. Las áreas externas de prurito e inflamación que se relacionan a menudo con invasión mínima de las células epiteliales de vías genitales inferiores sugieren la existencia de una toxina o una enzima extracelular que desempeña una función en la patogénesis de la enfermedad.<sup>12</sup>

Debido a su amplia distribución, puede originar infecciones de distinta localización y gravedad, generalmente asociadas a factores predisponentes del hospedero, por lo que se le considera como un microorganismo patógeno oportunista.<sup>11</sup>

Solamente una docena de especies pertenecientes al género *Candida* poseen la facultad de adaptarse a una temperatura de 37°C. y pueden ser ocasionalmente patógenas para el hombre, estas son entre otras: *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. kefyr* (*pseudotropicalis*), *C. krusei*, *C. guilliermondi*, *C. parakrusei*, *C. zeylanoides*, *C. stellatoidea* y *C. brumptii*.<sup>13</sup>

### 2.2.1. Morfología

Las levaduras del género *Candida* son unicelulares por lo general de forma esférica o elipsoide cuyo diámetro varía de 3 a 10 micras. La mayor parte de levaduras se reproducen asexualmente por un proceso específico de división celular conocido como gemación. Algunas especies producen yemas que típicamente no se desprenden y el proceso de gemación continúa y se va creando cadenas alargadas de levaduras llamadas pseudohifas, en otros casos cuando el brote o yema ha crecido y se encuentra en su tamaño óptimo, se suscita la división celular y se forma un tabique o septo entre las dos células.<sup>13</sup>

Las colonias de levaduras generalmente son blandas, opacas de 1 a 3 mm de diámetro y de color cremoso, puesto que las colonias y la morfología de muchas levaduras son muy similares, las especies de levadura se identifican en base a pruebas fisiológicas<sup>14</sup>

#### ***Candida albicans***

*Candida albicans* suele presentarse como una célula oval levaduriforme de 2 a 4 micras con una sola yema, con paredes finas; sin embargo, en tejidos infectados también se han identificado formas filamentosas de longitud variable, con extremos redondos de 3 a 5 micras de diámetro y pseudohifas.<sup>14</sup>

La forma filamentosa del hongo (hifa), es una estructura microscópica tubular, la cual contiene múltiples unidades celulares divididas por septos y puede surgir a partir de blastosporas o de hifas existentes. Esta crece continuamente por extensión apical.<sup>14</sup>

La apariencia microscópica de todas las especies de *Candida* es similar; todas las levaduras son Gram positivas, en algunas ocasiones la forma de las blastosporas puede variar de ovoide a elongado o esférica. *Candida albicans* presenta dimorfismo, el cual es una transformación de la forma ovoide de las levaduras gemantes a hifas a una temperatura de 37°C. En medios de cultivo las

colonias son de crecimiento rápido, circulante, blancas o cremosas, pastosas y blandas, de bordes precisos, centro ligeramente prominente, con olor a levadura.<sup>14</sup>

Se conoce casi 200 especies de *Candida* de las cuales son relativamente escasas las que afectan al ser humano con carácter patógeno, *C. albicans* es la especie más frecuente detectada en ginecología (80-90% de casos). *C. glabrata* es la segunda especie con un 5-15% en frecuencia en las vulvovaginitis candidiasica. Otras especies detectadas en infecciones ginecológicas con menos frecuencia son *C. tropicalis*, *C. pseudotropicalis* y *C. krusei*. En este sentido y durante los últimos años se han producido dos hechos posibles interrelacionados entre sí. Un significativo aumento de frecuencia de detección de especies no *C. albicans* y una mayor tasa de recurrencias de los episodios de vulvovaginitis.<sup>15</sup>

### **2.2.2. Taxonomía**

Los microorganismos involucrados como agentes etiológicos de la Candidiasis, se encuentran actualmente clasificados taxonómicamente de la siguiente forma:

Reino : Fungi

División : Deuteromycota

Clase : Blastomycetes

Familia : Cryptococcaceae

Género : *Candida*

Especies: *Candida albicans* (como la más frecuente y virulenta), *Candida tropicalis*, *Candida kefyr* (*pseudotropicalis*), *Candida krusei*, *Candida guilliermondi*, *Candida parakrusei*, *Candida zeylanoides*, *Candida stellatoidea* y *Candida brumptii*.<sup>13</sup>

### 2.2.3. Ecología

Los microorganismos del género *Candida* son oportunistas que se encuentran como comensales en: cavidad bucal, intestino, vagina, secreción bronquial y piel del hombre y de ciertos animales.<sup>13</sup>

La presencia de *Candida* como comensal en las membranas mucosas de sujetos asintomáticos es común, porque en sujetos sanos, existe un balance entre los mecanismos de defensa del hospedero y el potencial invasivo por parte de las levaduras. Sin embargo, cuando el sistema de defensa del hospedero se daña, tal y como ocurre en sujetos inmunosuprimidos o médicamente comprometidos, la infección por *Candida albicans*, así como por otras especies de *Candida* puede derivar en el establecimiento de una Candidiasis, la cual se puede manifestar bien sea de manera superficial, involucrando la mucosas, o diseminada, la cual constituye una forma invasiva más seria.<sup>13</sup>

*Candida spp* se puede encontrar en condición facultativamente patógena, desde un estado saprofitico simple, pasando por el comensalismo, hasta la situación de patógeno. Se encuentra libre en la naturaleza donde puede ser aislado, siendo frecuente encontrarlo en la leche bovina. En el ser humano se encuentra como comensal en el tracto respiratorio e intestinal, en la vagina y boca, sobre la piel, donde reside con mayor frecuencia entre los pliegues naturales que son sitios relativamente calientes y de mayor humedad. Resulta muy difícil la transmisión de *Candida albicans* de animal a hombre, siendo el ciclo de infección más común de animal a animal y de hombre a hombre.<sup>13</sup>

*Candida spp* está asociada ecológicamente a seres vivos de sangre caliente su temperatura óptima de crecimiento es de 37°C. Los tractos digestivo y respiratorio, junto con la mucosa genital (vagina), son los reservorios más importantes en los seres humanos y origen de candidiasis endógenas. En estas localizaciones se comportan como saprobio y su aislamiento no implica por si

solo la presencia de infección. *Candida albicans* no sobrevive durante mucho tiempo en superficies secas pero su supervivencia es mayor cuando hay humedad.<sup>16</sup>

#### **2.2.4. Patogenicidad**

Normalmente son inofensivas en el hospedero sano, pero su patogenicidad se dispara en el hospedero inmunocomprometido. Aunque la invasión inicial depende de los mecanismos inmunes del hospedero, *Candida albicans* posee características intrínsecas que promueven su habilidad de causar enfermedad.

Entre sus factores de virulencia se incluyen las adhesinas, la conversión morfogénica del microorganismo de la fase levaduriforme a la fase filamentosa, la secreción de enzima como proteasas y fosfolipasa las que producen infección dentro de las células del hospedero y de esa forma el hongo prolifera, hay una reacción inflamatoria con predominio de neutrófilos y la inmunomodulación de los mecanismos de defensa del hospedero.<sup>17</sup>

Los tres efectos patogénicos de los hongos que le dan importancia médica son: micotoxicosis, enfermedades de hipersensibilidad y la colonización de los tejidos. Murray et al. (2002) refieren esta última como la forma principal por la cual las levaduras del género *Candida* provocan su acción patógena en el hombre y los animales.<sup>17</sup>

La adherencia de *C. albicans* es el primer paso en la colonización e invasión de los tejidos mucocutáneos, la cual es probablemente mediada por la interacción de las glucoproteínas de superficie de la levadura con la célula epitelial del hospedero. Luego se produce la aparición de tubos germinativos, micelio o pseudomicelio (según la especie), los cuales penetran directamente en la célula epitelial. La adherencia continúa con la producción de enzimas hidrofílicas como proteinasas, fosfatasa, y fosfolipasas. Una vez dentro de la célula epitelial los

hongos proliferan. Generalmente las especies de *Candida* que no se adhieren son no patógenas.<sup>18</sup>

*Candida albicans* es capaz de adoptar diversas formas que indudablemente constituye un mecanismo de adaptación a su ambiente y la forma micelial es considerada más virulenta que la fase levaduriforme. Se postula que la habilidad de *Candida albicans* para formar tubo germinativo es su mayor factor de virulencia pero no hay estudios que avalen este punto de vista. Muestras obtenidas de tejidos animales y humanos enfermos casi siempre contienen hifas, pseudohifas y levaduras, sin embargo se piensa que el tubo germinal es más adherente a las superficies de la mucosa. La patogenicidad depende de modificaciones de los mecanismos de defensa de los hospederos, los cuales indican secundariamente transformaciones en el comportamiento fúngico.<sup>17</sup>

### **2.3. CANDIDIASIS**

La candidiasis, conocida también como candidiasis vulvovaginal o CVV, es una infección micótica común producida por diferentes especies de *Candida*, que ocurre cuando hay sobre crecimiento del hongo. La *Candida* siempre está presente en el organismo en pequeñas cantidades. No obstante, cuando ocurre un desequilibrio, por ejemplo, cambios en la acidez normal de la vagina o cambios en el equilibrio hormonal, la *Candida* puede multiplicarse. Cuando esto ocurre, aparecen los síntomas de la candidiasis.<sup>19</sup>

Como mencionamos anteriormente, la *Candida* es un microorganismo común en la flora vaginal, lo que ocurre es que se puede presentar bajo dos formas. En su forma como levadura (no patógena, blastoporo) y en su forma micelar donde desarrolla una especie de raíces, pseudohifas (forma patógena) que se entrelazan entre sí y con las que perforan y se fijan a las células de la mucosa vaginal (formaciones micelares). Esta forma patógena se da cuando existe un

sobrecrecimiento originado básicamente por una deficiencia inmunológica o por una carencia de los bacilos de Döderlein (anteriormente mencionados). La inflamación se produce entonces por la fijación de las hifas al epitelio y por la producción de numerosas sustancias tóxicas que la Candida genera, especialmente de tipo proteasa celular (que destruyen el tejido epitelial) y fosfolipasas (que destruyen fosfolípidos) propias del metabolismo de la cándida.<sup>18</sup>

Por tanto la infección por cándida no tiene un carácter externo, sino que obedece a un cambio en las condiciones internas que repercuten en el comportamiento y grado de desarrollo de este organismo ya presente (como saprófito) en la propia flora. Es por esta razón que se considera una infección de carácter "oportunista".<sup>18</sup>

### **2.3.1. Signos y síntomas**

El síntoma más evidente en una vaginitis es la aparición de un flujo espeso y blanco.<sup>15</sup>

La descarga vaginal puede variar entre acuosa y densa de manera homogénea, puede presentarse dolor vaginal, dispareunia, ardor vulvar e irritación. Puede ocurrir disuria externa, cuando la micción produce exposición del epitelio vulvar y vestibular inflamado a la orina. La exploración revela eritema y edema de los labios y la piel vulvar. Puede encontrarse lesiones pustulopapulosas periféricas definidas.<sup>18</sup>

Si la vagina se encuentra eritematosa y con una descarga blanquecina adherente, se debe realizar un examen pélvico en el que se puede observar inflamación de la piel vulvar en el interior de la vagina y el cuello uterino. Es posible que el método detecte placas blancas en la pared vaginal.<sup>18</sup>

### 2.3.2. Factores predisponentes

Durante el embarazo aumentan significativamente los niveles de estrógenos y progesterona. En las levaduras existen receptores para estrógenos y progesterona, por esta razón pueden ser estimuladas durante el embarazo. Por otro lado, estas hormonas intervienen en la supresión parcial de la respuesta de los linfocitos T (células del sistema inmunológico).<sup>18</sup>

Del mismo modo la utilización de anticonceptivos orales de alta dosis (cierta mente de escasa utilización en la actualidad) predispone a la aparición de micosis vaginales. Los dispositivos intrauterinos también han sido asociados a episodios de vaginitis micótica probablemente porque los hilos actúan como reservorios.<sup>15</sup>

Cualquier alteración en los niveles de glucosa especialmente en situaciones de hiperglucemia y en cualquier estado en el que se produce una elevación del glucógeno vaginal puede promover una candidiasis vaginal. El exceso de glucógeno, además de aumentar el sustrato nutritivo de los hongos, promueve un incremento en la capacidad de adhesión de los hongos. La utilización de antibióticos de amplio espectro (tetraciclinas, aminopenicilinas, cefalosporinas, etc.) aumentan la colonización vaginal de *Candida spp*. Aunque diferentes estudios caso-control no han sido definitivos en este sentido, los antibióticos eliminarían la flora vaginal, principal baluarte definitivo del ecosistema vaginal frente a los hongos.<sup>15</sup>

Otra posibilidad que debe ser considerada es la menor tolerancia a la glucosa y glucosuria consecuente que presentan algunas embarazadas y que podría aumentar más aun la susceptibilidad. De modo que durante el embarazo se producen modificaciones en la inmunidad y condiciones de la vagina, que pueden favorecer el desarrollo de candidiasis en mujeres con cierta predisposición o en las que concurren de forma simultánea otros factores.<sup>18</sup>

Otros factores como el 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, uso de espermicidas y fase lútea del ciclo menstrual.<sup>20</sup>

### **2.3.3. Epidemiología**

La candidiasis vulvovaginal constituye la segunda causa de vaginitis en mujeres en edad fértil, así como en adolescentes; en estas se encontró a *Candida spp* en 22.7% a 28% y *C. albicans* en 80%. La prevalencia de candidiasis vulvovaginal en mujeres adultas es de 6 al 13% de las mujeres en actividad sexual, de las cuales el 74 al 94% es producida por *Candida albicans* y el resto se debe a: *Candida spp* (17.4%); *C. glabrata* (5 a 15%); *C. parapsilosis* (2.9%); *C. tropicalis* y *C. subtropicales* (1.5 a 5.1%); *C. famata* (5.9%) y *C. krusei* (0.7%).<sup>20</sup>

De los casos de flujo vaginal, la vaginosis bacteriana (VB) suele representar el 50% de los casos y la candidiasis vulvovaginal (CVV) el 30 a 35% de los casos. Se considera, en la mayoría de las series revisadas, la segunda causa más frecuente del síndrome del flujo vaginal.<sup>2</sup>

Por otro lado, se ha estimado que aproximadamente el 75% de todas las mujeres, en algún momento de su vida, va a desarrollar infección vaginal por hongos y de esta, 40 a 50% desarrolla recurrencia incluso más de 4 episodios por año.<sup>2</sup>

En mujeres embarazadas la prevalencia es mayor (28 a 38%). *C. albicans* puede producir en más del 80% de los casos en una infección congénita por *Candida spp.* seguida por *C. tropicalis* en el 10%, *C. parapsilosis* y *C. stellatoidea* con menor frecuencia generalmente por vía ascendente asociado al uso de DIU o cerclaje, produciendo carioamnionitis, aborto, muerte perinatal, infección cutánea neonatal y neumonitis fúngica. En mujeres menopáusicas se encontró una prevalencia de 7.2% de *Candida spp.*<sup>20</sup>

Aunque la candidiasis vulvovaginal no es normalmente dañina a la mujer sana, los síntomas pueden ser muy incómodos. Las infecciones por hongos pueden ocurrir la semana previa a la menstruación, debido a las fluctuaciones de los niveles de estrogénicos. Las mujeres sanas asintomáticas acarrean levaduras en su vagina como parte de la flora normal. Un cambio en el en el medio vaginal, el pH o el balance hormonal en el huésped, puede ocasionar sobrecrecimiento de las levaduras resultando en ardor, comezón y malestar.<sup>2</sup>

#### **2.3.4. Tratamiento**

El tratamiento más usado para tratar la candidiasis es a base de óvulos, tabletas y cremas que contengan antibióticos fungistáticos: responde habitualmente a todos los azoles: Isoconazol, Clotrimazol, Tioconazol, Econazol, Ketoconazol, Itraconazol, Fluconazol, Miconazol, Terconazol, Butoconazol, y también a la Nistatina y Violeta de genciana. También pueden indicarse antimicóticos por vía oral. Antes de iniciar el tratamiento debe averiguarse sobre enfermedades sistémicas, uso prolongado de antibióticos y otras drogas, otras infecciones, y el uso de duchas vaginales, actualmente proscriptas.

Durante el embarazo se aconseja el uso de los azoles en forma tópica local por no menos de 7 días.<sup>10</sup>

La duración del tratamiento depende no solo del principio activo seleccionado sino de la forma galénica que tiene el producto farmacéutico seleccionado. El tratamiento puede ir desde la dosis única hasta el tratamiento por 15 días dependiendo del juicio médico con relación al cuadro clínico y las características del paciente.<sup>2</sup>

#### **2.3.5. Prevención**

Evitar la persistente o excesiva humedad en compresas, toallas o pantis y usar tallas no muy apretada. Lavar la ropa de deporte después de cada uso.

- Un yogurt es uno de los alimentos que puede ayudar a prevenir la ocurrencia de infecciones por levaduras y ayudar en su tratamiento. Se recomienda evitar la humedad excesiva y persistente en el área genital, usando preferentemente ropas interiores medias y pantalones en materiales como el algodón y evitando el uso de pantalones ajustados. Se debe procurar no permanecer con trajes de baños húmedos o con trajes deportivos durante mucho tiempo lavándolos después de cada uso.
- Evitar las duchas vaginales. Esta práctica altera el nivel normal del ácido de la vagina y produce inflamación ambas cosas pueden aumentar el riesgo de infección.
- Es aconsejable no usar detergente perfumado, lejía o suavizante de tela. Los químicos que contienen el detergente perfumado pueden causar infecciones con levadura. La lejía en la ropa puede perjudicar la bacteria amistosa que evita que la Candida asuma el control. Por su parte los suavizantes de tela impiden que la humedad se escape de manera que la piel permanece húmeda y existen mayores posibilidades de una infección.
- Es mejor evitar la ropa apretada pues restringen la circulación del aire.
- Es conveniente usar ropa interior de algodón que permite la entrada de aire y salida de la humedad.
- Se debe evitar el uso de desodorantes, jabones aromáticos y baños de burbujas en el área vaginal.
- Si las infecciones por levaduras se convierten en un problema se debe intentar el uso de un producto de limpieza sin jabón con la cual existirán menos probabilidades de provocar irritaciones en el área vaginal.<sup>17</sup>

No existe ningún método que garantice la prevención del desarrollo de la candidiasis oral, vaginal o de las formas más graves de candidiasis. Por este

motivo, la única manera de ayudar a prevenir la aparición de candidiasis es conservar el sistema inmunológico saludable, a través de la reducción del estrés, del uso de medicamentos antirretrovirales, comer bien y descansar lo suficiente.<sup>15</sup>

### **2.3.6. Mecanismos de defensa de la vagina**

El mecanismo de defensa vaginal consta básicamente de cuatro elementos:

- Barrera física que impone el tejido mucoso
- Barrera inmunológica (humoral y celular)
- La flora endógena (bacilos de Döderlein)
- Secreción de moco vaginal.

El epitelio de la vagina segrega sustancias tal como lisoenzimas, ácidos débiles, lípidos e inmunoglobulinas (IgA e IgG), estas sustancias agreden a elementos extraños o crean las condiciones adecuadas para mantener el equilibrio entre los microorganismos que la pueblan.<sup>18</sup>

El epitelio vaginal es pluriestratificado, esto quiere decir que las células del epitelio se disponen en capas superpuestas, normalmente unas cuarenta. Del grosor y condiciones de este tejido depende en gran parte su función como barrera. Los estrógenos favorecen la maduración y formación del epitelio, además de estimular la producción de glucógeno (azúcar) en el interior de sus células.<sup>18</sup>

Todos los epitelios (incluida la piel) tienden a eliminar la capa superficial de células como proceso de renovación y regeneración (exfoliación), el epitelio vaginal se renueva aproximadamente cada ocho días, al desprenderse las células y descomponerse (autólisis celular), los lactobacillus presentes en la vagina degradan a su vez el glucógeno contenido en las mismas convirtiéndolo en glucosa y luego en ácido láctico, es este ácido el que, de forma principal,

determina el grado de acidez vaginal. En el proceso de exfoliación y regeneración se eliminan gran número de bacterias patógenas.

Tengamos en cuenta que los organismos patógenos también se nutren del glucógeno, especialmente esto es rigurosamente cierto si hablamos de los hongos y en particular de la Candida. También en este sentido es indispensable la presencia de los lactobacillus vaginales (bacilos de Döderlein) ya que compiten fuertemente con los microorganismos dañinos no solo por el espacio, sino también por el alimento.<sup>18</sup>

Además de esto, los lactobacillus segregan una serie de sustancias de acción antibiótica tales como el peróxido de hidrógeno, bacteriocinas, lactacidina, acidolina y lactacin B y algunas defensivas, entre otras sustancias todas que actúan de forma sinérgica para suprimir ciertas bacterias o inhibir el desarrollo bacteriano. También los lactobacillus se adhieren a determinados receptores de las células de la vagina, impidiendo así la adhesión por parte de otros microorganismos.<sup>18</sup>

Como síntesis, la acción antimicrobiana de los bacilos de Döderlein se fundamenta en:

- competencia por la adhesión a receptores (interferencia y coagregación).
- competición por los nutrientes.
- producción de sustancias antimicrobianas. Limitándose su acción sólo a la mucosa.

Tanto las células desprendidas del epitelio vaginal, las bacterias muertas, como todos los subproductos del metabolismo de los organismos propios de la flora, secreciones diversas de las células epiteliales y demás, son arrastradas hacia el exterior por el flujo vaginal, cumpliendo así la función de escoba y manteniendo el medio interno limpio.<sup>18</sup>

## 2.4. SENSIBILIDAD

Las infecciones sistémicas profundas producidas por levaduras u hongos filamentosos eran muy escasas antes de la década de 1980. La anfotericina B era el único antifúngico disponible para su tratamiento hasta el año 1990, fecha en que se comercializaron fluconazol e itraconazol, por lo que las pruebas de sensibilidad no era necesaria. La utilización de nuevas tecnologías, tanto diagnósticas como de tratamiento ha producido un aumento de la población susceptible de adquirir una infección fúngica, así como cambios en la epidemiología de estas infecciones. Con el aumento de la incidencia de las infecciones fúngicas y el desarrollo paralelo de cepas resistentes, el laboratorio de microbiología ha adquirido un papel relevante en la selección de antifúngicos o de nuevas formulaciones de los ya existentes, hace necesario la realización de pruebas de sensibilidad a los antifúngicos.<sup>21</sup>

En el año 1992 se publicó el primer documento que proponía una metodología estandarizada para detectar in vitro levaduras resistentes a los antifúngicos. A partir de ese momento, varios grupos empezaron a desarrollar diferentes técnicas para realizar las pruebas de sensibilidad a los antifúngicos e intentaron correlacionar los resultados obtenidos en el laboratorio con la evolución clínica del paciente. En el año 1997 se publicaron los puntos de corte para el fluconazol e itraconazol y en el año 1998 apareció la primera proposición de normativa para el estudio de sensibilidad a antifúngicos de hongos filamentosos.<sup>22</sup>

En el año 2002 los investigadores Europeos hicieron la primera proposición de normativa para el estudio de la sensibilidad a los antifúngicos de levaduras fermentadoras de glucosa desarrollada por el comité de antifúngicos del European Committee on Antibiotic Susceptibility testing.

A pesar de que se llegó a plantear la inutilidad de realizar pruebas de sensibilidad con los antifúngicos, la investigación llevada a cabo con diferentes

orientaciones metodológicas ha conseguido herramientas de laboratorio que ofrecen resultados adecuados. La disponibilidad de metodologías estandarizadas para determinar la sensibilidad a los antifúngicos es esencial, ya que ofrece un lenguaje común para toda la comunidad científica. Sin embargo, la utilidad de estos resultados es escasa, a menos que se determinen con exactitud su significado clínico.<sup>22</sup>

## **2.5. ANTIFÚNGICO**

Se entiende por antifúngico o antimicótico a toda sustancia que tiene la capacidad de evitar el crecimiento de algunos tipos de hongos o incluso de provocar su muerte. Dado que los hongos además de tener usos beneficiosos para el ser humano (levadura del pan, hongos de fermentación de los quesos, los vinos, la cerveza, entre otros muchos ejemplos) forman parte del colectivo de seres vivos que pueden originar enfermedades en el ser humano, el conocimiento y uso de los antifúngicos es de vital importancia a la hora de tratar muchas enfermedades.

Aun cuando los intentos científicos de encontrar sustancias que fueran efectivas contra los hongos son más antiguas, es a partir de la década de 1940 cuando se aplican en el estudio de los benzimidazoles, trabajo que dará su fruto a partir de la década de 1960. Otras líneas de investigación a partir de sustancias elaboradas por otros seres vivos, llevan al descubrimiento en 1955 de la anfotericina b, y a su uso en humanos a partir de finales de la década de 1950. Esta sustancia, al demostrar su utilidad, se convierte en el patrón de referencia de todos los nuevos antifúngicos descubiertos desde entonces, sobre todo porque podía utilizarse por vía parenteral.<sup>1</sup>

A partir de este momento son numerosos los descubrimientos de nuevas sustancias que tienen propiedades antifúngicas. La mayoría sólo ocuparán un

lugar en el tratamiento tópico (clotrimazol, miconazol o econazol, por citar sólo los primeros de una larga lista), pero algunos de ellos alcanzarán mayor trascendencia por la posibilidad de usarlos por vía parenteral, lo que les da una vital importancia en el tratamiento de enfermedades mortales hasta ese momento. Así, en la década de 1970 aparece la flucitosina; en la de 1980, el ketoconazol; en la de 1990, el fluconazol y el itraconazol, así como mejoras en las formulaciones de antifúngicos más antiguos. En los primeros años del siglo XXI han aparecido o se encuentran en avanzado estudio al menos ocho fármacos nuevos, y se están investigando nuevos grupos que pueden traer consigo la síntesis de mejores antifúngicos.<sup>23</sup>

#### **2.5.1. Fluconazol**

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

Su mecanismo de acción del fluconazol se presenta por efecto inhibitorio en la enzima 14- $\alpha$  desmetilasa, del citocromo P-450 con la consecuencia disminución de ergosterol, que es un constituyente esencial de la membrana del hongo.

El resultado del efecto antes descrito es una alteración de la membrana celular aumentando su permeabilidad, permitiendo así una pérdida de elementos esenciales (como aminoácidos y potasio), además e impedir la receptación de precursores para otras moléculas de interés.<sup>24</sup>

#### **2.5.2. Voriconazol**

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

Su mecanismo de acción del Voriconazol es la inhibición de las síntesis de  $\beta$ 1,3 D glucano componente clave de la pared de la célula fúngica, produciendo inestabilidad osmótica y muerte celular. El 1,3  $\beta$ -D glucono no está presente en

las células de los mamíferos de lo que explica la escasa toxicidad del fármaco en humanos.<sup>25</sup>

### **2.5.3 Nistatina**

Es un antimicótico del grupo de los polienos que se aíslan de cultivos de *streptomyces noursei*. Químicamente se caracteriza por poseer una cadena cíclica de 37 átomos de carbono y un oxígeno, con tres sustituyentes metilo, un amino azúcar y seis dobles enlaces. Estos dobles enlaces hacen a la molécula sensible a la luz, el oxígeno y las alteraciones del pH.

El mecanismo de acción de Nistatina actúa tanto como fungistático y fungicida, dependiendo de la concentración. Se fija al ergosterol de la membrana celular de los hongos, desorganizando su configuración espacial, lo que lleva a una alteración de la permeabilidad de la membrana con pérdida de aminoácidos, purinas e iones por parte del hongo, con alteración del metabolismo celular.<sup>26</sup>

### **III. MATERIALES Y MÉTODOS**

#### **3.1. ZONA DE ESTUDIO.**

La región de Ayacucho se localiza en los Andes del Centro y sur Peruano, teniendo además sectores que están en ceja de selva y Selva alta ubicado al noreste de su territorio y una reducida área al sureste que llega a la parte alta de la costa. El presente trabajo se realizó en la Ciudad de Ayacucho siendo la más poblada de la Región a la que pertenece, donde se encuentra ubicado el Laboratorio Referencia.

#### **3.2. LUGAR DE EJECUCIÓN.**

El presente trabajo se realizó en el Área de Micología – Laboratorio Referencial de salud pública de Ayacucho.

#### **3.3. INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS.**

- Consentimiento informado.
- Ficha epidemiológica.
- Examen microbiológico.
- Sensibilidad fúngica.

### **3.4. DEFINICIÓN DE LA POBLACIÓN Y MUESTRA.**

#### **3.4.1 Población**

La población estuvo conformado por mujeres de vida sexual activa que acudieron al servicio de Gineco - Obstetricia del Hospital Regional de Ayacucho.

#### **Criterios de Inclusión**

- Mujeres con signos y síntomas de candidiasis vaginal.
- Mujeres con candidiasis vaginal sin tratamiento antimicótico.
- Mujeres con candidiasis vulvovaginal que acepten participar en el estudio.
- Mujeres sin VIH

#### **Criterios de exclusión**

- Mujeres con vaginosis no candidiasica.
- Mujeres con tratamiento antimicótico.
- Mujeres que no acepten participar en el estudio.
- Mujeres con VIH.

#### **Muestra**

La muestra estuvo constituida por 101 mujeres con candidiasis vaginal que acudieron al Servicio de Gineco-obstetricia del Hospital Regional de Huamanga.

### **3.5. RECOLECCIÓN DE DATOS EPIDEMIOLÓGICOS**

- Se realizaron entrevistas a cada paciente antes de su consulta, llenando primeramente la aceptación de participación en el trabajo de investigación firmando un documento de consentimiento informado y una ficha conteniendo preguntas claves.

### **3.6. RECOLECCIÓN DE MUESTRA BIOLÓGICA**

- Se tomó la muestra de secreción vaginal con la ayuda de un especulo introduciendo el hisopo en el saco vaginal realizando movimientos rotatorios.
- Se depositó el hisopo con la muestra vaginal en el tubo de tapa rosca conteniendo 2mL de solución salina fisiológica estéril al 0.85%, previo rotulado.<sup>16</sup>
- Se realizó este procedimiento dos veces.
- Los tubos se transportaron al Laboratorio Regional de Salud Pública de Ayacucho para el procesamiento, tipificación y sensibilidad antifúngica y finalmente enviados al Instituto Nacional de salud de Lima para el control de calidad.

### **3.7. EXAMEN DIRECTO**

- Se tomó uno de los tubos para ello.
- Se colocó en una lámina portaobjeto una gota de KOH al 10% y con la ayuda del hisopo se colocó la muestra homogenizando suavemente, luego se cubrió con una lámina cubre objetos y observó al microscopio con objetivos de 10x y 40x.
- Se observó células redondeadas u ovaladas con blastoconidios y en algunas ocasiones con pseudofilamentos o filamentos verdaderos que son característicos de especies de Candida.<sup>27</sup>

### **3.8. AISLAMIENTO DE LEVADURAS**

- A partir del segundo tubo se sembró la muestra de secreción vaginal en Agar Sabouraud Glucosa con Cloranfenicol 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, luego se sembró en agar papa dextrosa para realizar estudios morfológicos, fisiológico, bioquímicos y tipificación.<sup>27</sup>

### **3.9. IDENTIFICACIÓN DE ESPECIES DE CANDIDA**

#### **3.9.1. Prueba del tubo germinativo**

- Se realizó una suspensión inoculando una asada de la cepa pura de *Candida spp*, con 24 horas de desarrollo en agar papa dextrosa en 0.5 mL de suero humano.
- Se incubó a 35 - 37 °C por 2h y 30 min.
- Se colocó de 2 a 3 gotas de la suspensión en una lámina porta objetos y se cubrió con 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.<sup>27</sup>

#### **3.9.2 Producción de clamidospora**

- Se realizó la siembra de la cepa en forma de estrías en paralelo sobre el agar arroz.
- 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 de 10x y 40x <sup>27</sup>.
- Se consideró como positivo la visualización de estructuras redondas u ovals de pared gruesa, con aspecto de esporas laterales o terminales (clamidoconidios con pseudomicelios y blastoconidias).<sup>17</sup>

### **3.9.3. Desarrollo a 42°C**

- Se sembró las cepas de *C. albicans* en tubos que contengan agar papa dextrosa.
- Se incubó a una temperatura de 42°C por 48 horas.
- Se consideró positivo para *C. albicans* cuando se observa desarrollo óptimo y positivo para *C. dublinensis* sin desarrollo.<sup>27</sup>

### **3.9.4. Asimilación de carbohidratos**

- Se inoculó una asada de la cepa de *Candida spp* 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.<sup>27</sup>

### **3.9.5. Formación de película**

- Se inoculó una asada de colonia de levadura en un tubo de vidrio que contenga Caldo Sabouraud.
- Se incubó a temperatura ambiente (25 °C) por 3 días.
- Se consideró positivo la formación de película en la superficie del Caldo Sabouraud.<sup>27</sup>

### **3.9.6. Prueba de la ureasa**

- Se inoculó una asada la cepa de *Candida spp.* en formas de estría en la superficie del medio base urea.
- Se incubó a temperatura ambiente por 2 a 3 días ó 37 °C por 6h.
- La reacción se consideró positiva cuando se alcalinizó el medio lo que produce un cambio del color original (amarillo) a rosa o rojo.<sup>27</sup>

### **3.9.7. Sensibilidad a la cicloheximida.**

- Se inoculó una asada de la cepa de *Candida spp* en forma de estrías en la superficie del Agar Mycosel.
- Se incubó a temperatura ambiente por 2 a 3 días.
- La reacción se consideró sensible al no observar crecimientos de colonias de *Candida* en el medio.<sup>27</sup>

### **3.9.8. Identificación Bioquímica enzimática.**

- Se sembró la cepa en forma de estrías en la superficie de CHROM agar *Candida*.
- Se inculó 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.<sup>27</sup>

### **3.10. MÉTODO DE DIFUSIÓN EN AGAR CON DISCOS**

- A partir de un cultivo de 24 h a 35 °C en agar Sabouraud, se preparó un inóculo de turbidez 0.5 McFarland 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.<sup>28</sup>
- Se inoculó las cepas identificadas con un hisopo en la superficie de cada placa con agar Mueller 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 quedaron 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 que no fueron claramente distinguibles, se prolongó la incubación 24 horas más para dar lugar al crecimiento de especies de desarrollo más lento).<sup>28</sup>
- Se midió el diámetro de la zona de inhibición del crecimiento en mm.<sup>28</sup>

### **3.11. DISEÑO ESTADÍSTICO**

Los resultados se elaboraron utilizando los programas de Excel y el programa de SPSS17 para poder determinar el grado porcentual de los datos obtenidos durante el procesamiento de las muestras.

#### IV. RESULTADOS

**Tabla 1. Frecuencia de especies de Candida aisladas de mujeres con candidiasis vaginal del servicio de Gineco - Obstetricia del hospital Regional de Ayacucho, 2012.**

ESPECIES DE CANDIDA	FRECUENCIA	
	Nº	%
<i>Candida albicans</i>	82	81,2
<i>Candida glabrata</i>	16	15,8
<i>Candida dubliniensis</i>	1	1
<i>Candida parapsilosis</i>	1	1
<i>Candida lusitanae</i>	1	1
<b>TOTAL</b>	<b>101</b>	<b>100</b>

**Tabla 2. Sensibilidad frente al Fluconazol de especies de candida aisladas de mujeres con candidiasis vaginal del servicio de Gineco - Obstetricia del Hospital Regional de Ayacucho, 2012.**

ESPECIES DE CANDIDA	FLUCONAZOL (25µg) EN DISCO						TOTAL	
	Sensible		Susceptible de dosis dependiente		Resistente		N°	%
	N°	%	N°	%	N°	%		
<i>Candida albicans</i>	62	75,6	7	8,5	13	15,9	<b>82</b>	<b>100</b>
<i>Candida glabrata</i>	10	62,5	4	25,0	2	12,5	<b>16</b>	<b>100</b>
<i>Candida dublinensis</i>	1	100	0	0	0	0	<b>1</b>	<b>100</b>
<i>Candida parapsilosis</i>	1	100	0	0	0	0	<b>1</b>	<b>100</b>
<i>Candida lucitaniae</i>	0	0	0	0	1	100	<b>1</b>	<b>100</b>

**Tabla 3. Sensibilidad frente a Voriconazol de especies de Candida aisladas de mujeres con candidiasis vaginal del servicio de Gineco - Obstetricia del hospital Regional de Ayacucho, 2012.**

ESPECIES DE CANDIDA	VORICONAZOL (1µg) EN DISCO						TOTAL	
	Susceptible							
	Sensible		de dosis dependiente		Resistente			
	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%
<i>Candida albicans</i>	69	84,1	3	3,7	10	12,2	<b>82</b>	<b>100</b>
<i>Candida glabrata</i>	15	93,75	0	0	1	6,25	<b>16</b>	<b>100</b>
<i>Candida dublinensis</i>	1	100	0	0	0	0	<b>1</b>	<b>100</b>
<i>Candida parapsilosis</i>	0	0	0	0	1	100	<b>1</b>	<b>100</b>
<i>Candida lusitanae</i>	1	1000	0	0	0	0	<b>1</b>	<b>100</b>

**Tabla 4. Sensibilidad frente a nistatina de especies de Candida aisladas de mujeres con candidiasis vaginal del servicio de Gineco - Obstetricia del Hospital Regional de Ayacucho, 2012.**

ESPECIES CANDIDA	DE	NISTATINA (100 U) EN DISCO						TOTAL	
		Susceptible							
		Sensibles		de dosis dependiente		Resistente			
		N°	%	N°	%	N°	%	N°	%
<i>Candida albicans</i>		53	64,6	26	31,7	3	3,7	<b>82</b>	<b>100</b>
<i>Candida glabrata</i>		6	37,5	10	62,5	0	0	<b>16</b>	<b>100</b>
<i>Candida dublinensis</i>		1	100	0	0	0	0	<b>1</b>	<b>100</b>
<i>Candida parapsilosis</i>		0	0	1	100	0	0	<b>1</b>	<b>100</b>
<i>Candida lucitaniae</i>		1	100	0	0	0	0	<b>1</b>	<b>100</b>

## V. DISCUSIÓN

La candidiasis vaginal es una de las infecciones oportunistas más comunes entre las mujeres durante su vida. Varias investigaciones han demostrado que la infección tuvo un aumento escalonado durante las dos o tres últimas décadas. El Fluconazol, Voriconazol y la Nistatina son los fármacos antifúngicos que se utilizan ampliamente en el tratamiento de la candidiasis vaginal. El principal agente de la candidiasis vulvovaginal es *C. albicans*, sin embargo, parece que las especies no albicans están aumentando como es el caso de *C. glabrata* que es el agente más común ubicándose en el segundo lugar en infecciones vaginales por Candida.

En este estudio se investigaron 101 muestras de secreción vaginal positivas para Candida aisladas de mujeres que acudieron al Hospital Regional de Ayacucho.

Tabla 1, muestra la frecuencia de especies de Candida asociadas a la vaginitis donde se observa que *Candida albicans* tiene una frecuencia de 81,2% seguido por *Candida glabrata* con 15,8%, *Candida dubliniensis* con 1%, *Candida parapsilosis* con 1% y *Candida lucitaniae* con 1%.

Al analizar nuestros resultados llegamos a la conclusión de que de *Candida albicans* tiene una mayor incidencia con un 81,2% debido a que esta especie posee medios que favorece su colonización y por ende su proliferación. Uno de

los factores más importante que favorecen a *Candida albicans*, es la capacidad de adhesión, que es superior a la de otras especies, pero también tenemos la conversión de la fase levaduriforme a la fase filamentosa, la secreción de enzimas como las proteasas y fosfolipasas las que facilitan la producción de la infección dentro de las células del hospedero, ello podría explicar la mayor frecuencia que presenta esta especie en este tipo de infecciones.

Sin embargo es visible que la frecuencia de otras especies diferentes a *Candida albicans* ha aumentado en la candidiasis vaginal, en la actualidad se acepta que estas especies también son patógenas para el hospedero y se está enfatizando en la identificación con mayor interés, por otro lado, como lo mencionan algunos autores, el uso indiscriminado de antimicóticos, antibióticos, corticoides y otros productos ha generado la aparición de especies que hasta hace algunos años no producían cuadros clínicos y también vale mencionar que la efectividad de los diferentes antimicóticos utilizados varían entre las especies de *Candida*.

De la misma forma Salehei Z, et al.<sup>3</sup> En el estudio "Sensibilidad de aislamientos de *Candida* vaginal a ocho fármacos aislados de Ahvaz, Irán", estudiaron 67 aislamientos de los cuales *C. albicans* (79,1%) 53, *C. glabrata* (11,9%) 8, *C. tropicalis* (5,9%) 4 y *C. krusei* (2,9%) 2.

Khan F. et al.<sup>7</sup> En el trabajo de investigación "Sensibilidad antifúngica *in vitro* de fluconazol, clotrimazol y nistatina contra la *Candida* vaginal en las mujeres en edad fértil", estudiaron 250 muestras vaginales de los cuales 100 aislamientos dieron positivos para *Candida*, de los cuales la especie con mayor frecuencia fue *C. albicans* 30 (30 %), *C. tropicalis* 21 (21%), *C. parapsilosis* 10 (10%), *C. glabrata* 8 (8%), *C. parakrusei* 8 (8%) y *C. krusei* 3 (3 %) <sup>7</sup>.

Richter S. et al.<sup>29</sup> "susceptibilidades antifúngicas de las especies de *Candida* causando vulvovaginitis y epidemiología de los casos recurrentes", estudiaron 593 aislados de levaduras dando como resultado *C. albicans* (70,8%), *C.*

*glabrata* (18,9%), *C. parapsilosis* (5,1%), *C. krusei* (2%), *C. tropicalis* (1,3%) y *C. lucitaniae* (0,17 %).

Rosu A. et al.<sup>6</sup> En el estudio “Aetiology and therapy of fungal infections in pregnant women”, Estudiaron 30 aislamientos positivos para *Candida* de mujeres que acudieron al hospital de emergencia de Criova, *C. albicans* 53,3%, *C. glabrata* 20%, *C. tropicalis* 13,3%, *C. parapsilosis* 6,67%, y *C. krusei* 6,67%.

Kikani M, et al.<sup>5</sup> En el estudio sobre “Distribución de especies y patrón de sensibilidad antifúngica en los casos de candidiasis vaginal en la región Saurashtra de Gujarat – India”, refieren que de 1000 pacientes examinados, 304 (30,4%) resultaron positivos para *Candida* en cultivo, *C. albicans* fue la más aislada, presentando una incidencia de 66,1%, seguido de *C. glabrata* 14,1%, *C. tropicalis* 11,2%, *C. parapsilosis* 4,9%, *C. krusei* 2,3%, y *C. guilliermondii* 1,3%<sup>5</sup>.

Duque C, et al.<sup>9</sup> En el estudio “caracterización de la candidiasis vulvovaginal en mujeres de la ciudad de Medellín, Colombia”, incluyeron 150 mujeres con diagnóstico de vaginitis por *Candida* procedentes de la ciudad de Medellín durante el periodo Febrero 2006 a Noviembre de 2008. La prevalencia de las diferentes especies de *Candida* fue de *C. albicans* 80%, *C. parapsilosis* 10%, *C. glabrata* 5,3%, *C. tropicalis* 2%, *C. guilliermondii* 1,3%, *C. kefyr* 0,7% y *C. famata* 0,7%.

Tabla 2, Muestra la sensibilidad de especies de *Candida* aisladas de mujeres con candidiasis vaginal frente al fluconazol. Donde *C. albicans* presenta el 75,6% (62/82) de sensibilidad, el 8,5% (7/82) son susceptible de dosis dependiente y el 15,9% (13/82) resistentes al fluconazol; *C. glabrata* el 62,5% (10/16) son sensibles, susceptibles de dosis dependiente el 25% (4/16) y resistentes el 12,5% (2/16); *C. dubliniensis* y *C. parapsilosis* el 100%(1/1) son sensibles, *C. lucitaniae* el 100% (1/1) resistente.

Los resultados de la prueba de sensibilidad frente a fluconazol muestran que *C. albicans*, *C. glabrata* y *C. lucitaniae* presentan un cierto grado de resistencia esto puede estar asociado con la automedicación y por ende a la resistencia adquirida, a la resistencia natural, a los ajustes de dosis necesario y a las interacciones con otros medicamentos.<sup>30</sup>

De manera que Salehei Z, et al.<sup>3</sup> "Sensibilidad de aislamientos de Candida vaginal a ocho fármacos antimicóticos aislados de Ahvaz, Irán", hacen mención a que *C. albicans* fue resistente 43 de 53 aislados ante fluconazol, los dos aislamientos de *C. krusei* fueron resistentes a fluconazol, los ocho aislamientos de *C. glabrata* fueron resistentes a Fluconazol.

Kikani M, et al.<sup>5</sup> Reportaron que del total de 1000 pacientes examinados en este estudio, 304 (30,4%) pacientes resultaron positivos para especie de Candida que se aislaron en cultivo. Las pruebas de sensibilidad anti fúngicas lo realizaron por el método de difusión en discos. Para fluconazol, sobre todas las cepas, sensibles fueron 91,8%, aislados, sensibles dependientes de la dosis fueron 5,3% y la resistencia se detectó en 3% de los aislamientos.

Khan F. y Baqai R.<sup>7</sup> Indican que obtuvieron 250 muestras vaginales de mujeres de diferentes hospitales de Karachi. De los cuales 100 (40%) de los casos dieron positivo para Candida. La actividad antifúngica indica que fluconazol (CMI 64 y 32 microg/ml) es efectivo contra 29 (36,2%) de las especies de Candida.

Duque C. et al.<sup>9</sup> En el estudio "caracterización de la candidiasis vulvovaginal en mujeres de la ciudad de Medellín, Colombia", en cuanto al perfil de sensibilidad a los antimicóticos se observó que el 90% de los aislamientos de *Candida albicans* fueron sensibles al fluconazol, el 10% intermedio a fluconazol. El 100% de los aislamientos de *C. glabrata* fueron sensibles a fluconazol. *C. kefyr* fue intermedio a fluconazol en el 100% de los aislamientos.

Los hallazgos de este trabajo presentan una semejanza con estos estudios por lo cual podemos decir que fluconazol sigue siendo aún el antifúngico de primera alternativa para el tratamiento de la vaginitis.

Tabla 3, Contiene la sensibilidad de especies de *Candida* aisladas de mujeres con candidiasis vaginal frente a voriconazol Ayacucho, 2012. *C. albicans* el 84,1% (69/82) son sensibles, 3,7% (3/82) susceptible de dosis dependiente y el 12,2% (10/82) resistentes; *C. glabrata* sensibles el 93,75% (15/16), y resistentes el 6,25% (1/16); *C. dubliniensis* y *C. lucitaniae* 100% (1/1) son sensibles, el 100% (1/1) de resistencia para *C. parapsilosis*.

La prueba de sensibilidad frente a voriconazol muestra que *C. albicans*, *C. glabrata* y *C. parapsilosis* desarrollan una cierta resistencia a pesar de que voriconazol es el antifúngico más activo que fluconazol sobre las principales levaduras de importancia clínica como *C. albicans*, *Candida no albicans* y también son activos contra aislados de *C. albicans* que desarrollan resistencia adquirida a fluconazol o aislados a *C. krusei* caracterizados por una resistencia natural a este compuesto.<sup>30</sup>

Rosu A, et al.<sup>6</sup> Estudiaron 30 aislamientos positivos para *Candida* de mujeres embarazadas con candidiasis vaginal que acudieron al ambulatorio del Hospital clínico de emergencia de Crioiva. Las cepas aisladas de *Candida* tenían una alta susceptibilidad a voriconazol con (96, 67%).

Duque C, et al.<sup>9</sup> En el estudio "caracterización de la candidiasis vulvovaginal en mujeres de la ciudad de Medellín, Colombia"; en cuanto al perfil de sensibilidad a los antimicóticos se observó que el 90% de los aislamientos de *Candida albicans* fueron sensibles a voriconazol, el 10% resistente a voriconazol. El 100% de los aislamientos de *C. glabrata* sensibles a Voriconazol.

Con este estudio se demuestra que existe especies de *Candida* que son SDD y resistentes a voriconazol al igual que otros investigadores.

Con este estudio se demuestra que voriconazol es uno de los antifúngicos más confiables después de que fluconazol fracase.

Tabla 4, Se muestra la sensibilidad frente a la nistatina de especies de *Candida* aisladas de mujeres con candidiasis vaginal frente a *C. albicans* en el que se observa que el 64,6% (53/82) de las especies aisladas son sensibles, el 31,7% (26/82) son susceptible de dosis dependiente y el 3,7% (3/82) son resistentes a la nistatina. *C. glabrata* sensibles el 37,5% (6/16), susceptibles de dosis dependiente el 62,5% (10/16), *C. dubliniensis* y *C. lusitanae* el 100% (1/1) son sensibles y el 100% (1/1) susceptibles de dosis dependiente para *C. parapsilosis*.

La prueba de sensibilidad frente a nistatina muestra que *C. albicans* desarrolla un mínimo grado de resistencia frente a este antifúngico pero cabe resaltar que hay un cierto grado considerable que puede ser reajustado la dosis de susceptibilidad de *C. albicans* y *C. glabrata* en este caso.

Salehei Z. et al.<sup>3</sup> En el estudio sensibilidad de aislamientos de *Candida* vaginal a ocho fármacos antimicóticos aislados de Ahvaz, Irán. Encontraron que los dos aislamientos correspondientes a *C. krusei* fueron resistentes a nistatina.

Khan F. y Baqai R.<sup>7</sup> Estudiaron 250 muestras vaginales de mujeres de diferentes hospitales de Karachi, de los cuales 100 (40%) de los casos fueron positivos para *Candida spp* de los cuales 51 (63,5%) fueron sensibles a la nistatina.

Con este trabajo se demuestra que nistatina presenta mayor porcentaje en SDD y un porcentaje menor de resistencia a comparación de fluconazol y voriconazol por lo tanto se podría decir que es una alternativa más para combatir las levaduras con resistencia adquirida y resistencia natural.

## VI. CONCLUSIONES

1. De las 101 cepas de *Candida* aisladas a partir de secreción vaginal, *C. albicans* fue la más frecuente representando el 81.2% (82/101), seguida de *C. glabrata* con el 15.8% (16/101) y *C. dubliniensis*, *C. parapsilosis* y *C. lucitaniae* con el 1% (1/101) respectivamente.
2. La sensibilidad frente a fluconazol de *C. albicans* fue de 75.6% (62/82), *C. glabrata* con 62.5% (10/16), *C. dubliniensis* 100% (1/101) y *C. parapsilosis* 100% (1/101).
3. La sensibilidad frente a voriconazol de *C. albicans* fue de 84.1% (69/82), *C. glabrata* de 93,75% (15/101), *C. dubliniensis* y *C. lucitaniae* sensibles al 100% (1/101) respectivamente.
4. La sensibilidad frente a la nistatina dieron para *C. albicans* 64.6% (53/82), *C. glabrata* 37,5% (6/101), *C. dubliniensis* y *C. lucitaniae* sensibles con 100% (1/101) respectivamente.

## **VII. RECOMENDACIONES**

- 1. Realizar trabajos de investigación de sensibilidad micótica en secreciones vaginales de mujeres gestantes por ser de mucha importancia para la madre y el feto durante y después del embarazo.**
- 2. Promover estudios de sensibilidad fúngica en personas inmunocomprometidas de muestras orales.**

## VIII. REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

1. Zuluaga A, Bedoud C, Agudelo C, Hurtado H, Arango M, Restrepo A, Gonzales A. Revista iberoamericana. 2010. Disponible en: URL. <http://www.elsevier.es/reviberoammicol>.
2. Antonio R. Simposio, infecciones vaginales por Candida: diagnóstico y tratamiento, instituto especializado materno perinatal. Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia. 2007. Disponible en: URL. <http://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/ginecologia/vol53n3/pdf/a04v53n3.pdf>
3. Salehei Z, Seifi Z. y Mahmoudabadi A. Sensibilidad de aislamientos de Candida vaginal a ocho fármacos antimicóticos aislados de Ahváz, Irán. 2012. Disponible en: URL. [http://ijmicrobiol.com/?page=article&article\\_id=4556](http://ijmicrobiol.com/?page=article&article_id=4556)
4. Alfonso C, López M, Arechavala A, Perrone M, Guelfand L, Bianchi M, y los integrantes de la red de Micología del Gobierno de la Ciudad autónoma de Buenos Aires. Identificación presuntiva de Candida spp. Y de otras levaduras de importancia clínica. 2010. Disponible en: URL. <http://www.reviberoammicol.com/2010-27/090093.pdf>
5. Kikania, M. y col. "Distribución de especies y patrón de sensibilidad antifúngico en los casos de candidiasis vagina en la región Saurashtra de Gujarat". India, 2010. Disponible en: URL. <http://www.readperiodicals.com/201001/2075697791.html>
6. Rosu A, Daianu T, Rosu L, Daianu O, Zlatian O, Bitu A, y Ilie A. Aetiology and therapy of funga infections in pregnant women. Rumania, 2012. Disponible en: URL. <http://ejhp.bmj.com/content/19/2/251.1.short>
7. Khan F y Baqai R. Sensibilidad antifungica in vitro del fluconazol, cloritrimazol y nistatina contra la candidiasis vaginal en las mujeres en edad fértil. Pakistan, 2010. Disponible en: URL. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22455297>.
8. Duque C, Uribe O, Soto A. y Alarcón J. En el artículo Candidiasis vulvovaginal en un grupo de mujeres gestantes de Medellín. Colombia, 2009. Disponible en: URL. <http://revistainfectio.org/site/portals/0/ojs/index.php/infectio/article/view/73/89>
9. Duque C, Gómez B, Uribe O, Alarcón J, Soto F, Uran L, Montiel S. En el estudio caracterización de la candidiasis vulvovaginal en mujeres de la ciudad de Medellín, Colombia. 2009. Disponible en: URL. [http://www.unicolmayor.edu.co/invest\\_nova/NOVA/ART\\_ORIG6\\_12.pdf](http://www.unicolmayor.edu.co/invest_nova/NOVA/ART_ORIG6_12.pdf)

10. Arechavala A, Bianchi M, Robles A, Santiso G. y Negroni R. Identificación y sensibilidad frente a fluconazol y albaconazol de 100 cepas de levadura aisladas de flujo vaginal. Argentina, 2007. Disponible en: URL. <http://www.reviberoammicol.com/2007-24/305308.pdf>
11. Sosa L, *Candida albicans*. Disponible en: URL. <http://www.odonología-online.com>.
12. Brek s, Adashi E, Hillar P. Ginecología de Novak. 12a. edición. Editorial McGraw-Hill Interamericana, 2005.
13. Candida. Disponible en: URL. <http://www.monografia.com/trabajos19/candida/candida.shtml>
14. Brook F, Morse S, Butel J. Microbiología Médica de Jawets, Melnick y Adelberg 18ava Edición. Editorial El Manual Moderno, 2008.
15. Vulvovaginitis candidiasica. Revista Iberoamericana Micología. Disponible en: URL. <http://iberoamicol.com>.
16. Mazuelos M, Castro C. Servicio de Microbiología y parasitología. Hospital Universitario de Valme, Sevilla - Español. 2009. Disponible en: URL. <http://www.seimc.org/revi Mico /Cdublinien.htm>.
17. Neira J. Infecciones de vulvovaginales Disponible en: URL. <http://www.escuela.med.htm>.
18. Saavedra V. Terapeuta especializado en el tratamiento de candidiasis vaginal crónica o recurrente. Disponible en: URL. <http://www.vicentesaavedra.biologia.com/temas/candidiasis-vaginal.php>.
19. Candidiasis genital. Disponible en: URL. <http://www.geosalud.com/ginecologia/candiddiasis genital.htm>.
20. Pimentel B. y Reynolds E. Candidiasis vaginal revista paceña de medicina familiar. Bolivia, 2007.
21. Vantón E. Mesa redonda 1, sobre la valoración in vitro de los antifúngicos. Valencia-España. 2007. Disponible en: URL. <http://www.seq.es/seq/0214-3429/16/supp1/7.pdf>.
22. Rodríguez J. y Cuenta M. Estandarizando las pruebas de sensibilidad a los antifúngicos, Madrid-España, 2010. Disponible en: URL. <http://www.elsevier.es>.
23. Antifúngicos. Disponible en: URL. <http://es.wikipedia.org/wiki/Antif%C3%BAngico>
24. Acción Farmacológica de Fluconazol. 2010. Disponible en: URL. <http://www.es.wikipedia.org/wiki/fluconazol>.
25. Acción farmacológica de Voriconazol. 2010. Disponible en: URL. <http://www.es.wikimedia.org/wiki/file:voriconazol>.

26. Acción Farmacológica de nistatina. 2010. Disponible en:  
URL. <http://www.es.wikipedia.org/wiki/nistatina>.
27. Instituto Nacional de Salud. Manual de procedimientos y técnicas de Laboratorio para la Identificación de los principales hongos oportunistas causantes de micosis humana. Lima – Perú, 2007.
28. Instituto Nacional de Salud, Laboratorio de Micología. Curso teórico y práctico en determinación de sensibilidad “*in vitro*” a los antifúngicos. Lima – Perú, 2011.
29. Richter S, Galask R, Messer S, Hollis R, Diekema D. y Pfaller M. Lowa. Antifungal susceptibilities of Candida Species causing vulvovaginitis and Epidemiology of recurrent cases. 2010. Disponible en: URL.  
<http://jcm.asm.org/content/43/5/2155.short>
30. Tratamiento de infecciones sistémicas primera parte: fluconazol, itroconazol y voriconazol. 2009. Disponible en: URL.  
<http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=s0716-10182004000100004&script=sciarttext>.
31. Pemàn J, Martín E, Mozuelo M, Rubio C. Guía Práctica Identificación y Diagnostico en Micología Clínica. 2007. Disponible en:  
URL. <http://www.guia.reviberoammicol.com/>.

## **ANEXOS**

**Tabla 5. Ficha de datos**

FICHA DE DATOS						
Datos del Paciente						
Nombre					HCL	
Estatus civil:						
Soltera ( )	Casada ( )	Conviviente ( )	Viuda ( )	Divorciada ( )	Separada ( )	
Estado de vida sexual activa						
Fecha de Última Regla:						
Uso de Anticonceptivos			Si ( )		No ( )	
Tipo de Anticonceptivo						
Inyectiva ( )	Barrera ( )	Hormonales ( )	DIU ( )	Ligadura ( )		
¿Le ha diagnosticado o está en tratamiento de alguna(s) de las siguientes enfermedades?						
SID (síndrome de inmunodeficiencia adquirida)			Si ( )		No ( )	
Diabetes mellitus			Si ( )		No ( )	
Otros: (especificar)						
¿Qué tratamiento sigue?						
Especificar tipo de tratamiento y duración de este)						
¿Está bajo tratamiento con antibióticos?			Si ( )		No ( )	
Especificar medicamento y tiempo de administración)						
¿Está bajo tratamiento con antimicóticos?			Si ( )		No ( )	
Especificar medicamento y tiempo de administración)						
¿Qué tipo de ropa usa con más frecuencia?			¿Ud. Realiza?			
Muy ajustada ( )	Muy ajustada ( )	Alta ( )	Ropa interior de algodón ( )	Ropa interior sintético ( )	No sabe ( )	Ducha vaginal Si ( ) No ( )
¿Practica adecuadamente la higiene genital?			Si ( )		No ( )	No sabe ( )
Especificar frecuencia y uso de productos de higiene femenina)						
Signos y Síntomas						
Estado vaginal:	Blanco ( )	Amarillo ( )	Ninguno ( )	Otros. Especificar:		
Prurito	Grumoso ( )	Lechoso ( )	Espumoso ( )	Mal olor. Precisar:		
	Dispareunia	Eritema vulvar	Edema vulvar	Escoriaciones	Ardor-quemazón	

### Tabla 6. Consentimiento Informado

#### CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA PARTICIPACIÓN EN ESTUDIO DE SENSIBILIDAD ANTIFUNGICA DE ESPECIES DE CANDIDA AISLADAS DE MUJERES CON CANDIDIASIS VAGINAL DEL HOSPITAL REGIONAL DE AYACUCHO.

Yo, \_\_\_\_\_, Con H.CL \_\_\_\_\_, por intermedio de la presente comprendo y acepto participar en el proyecto de investigación: Sensibilidad Antifúngica de especies de Candida Aisladas de Mujeres con Candidiasis Vaginal del Hospital regional de Ayacucho, 2012.

El Estudio lo realizará la tesista Grisélida Mancilla Rojas de la Facultad de Ciencias Biológicas de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga como parte de la ejecución del proyecto de investigación, contando con la aprobación del Hospital Regional de Ayacucho y del Servicio de Gineco - obstetricia.

En la presente investigación se pretende aislar, identificar y determinar la sensibilidad antifúngica de especies de candida aisladas de mujeres con candidiasis vaginal del Servicio de Gineco - obstetricia H.R.A. Los datos recolectados por el investigador no serán compartidos, ni mostrados a otras personas ajenas a la investigación y no serán expuestos en público.

Asimismo, establezco que no recibiré remuneración alguna por el presente proyecto, ni tampoco el diagnóstico de las pruebas que me sean realizadas.

Habiendo sido informada de la finalidad e importancia del proyecto, así como de su metodología, informo dar el consentimiento por decisión propia, sin presión de ninguna clase y eximo al presente investigador de cualquier obligación futura para con mi persona.

Ayacucho \_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_ de 2012  
DÍA MES

\_\_\_\_\_  
Firma

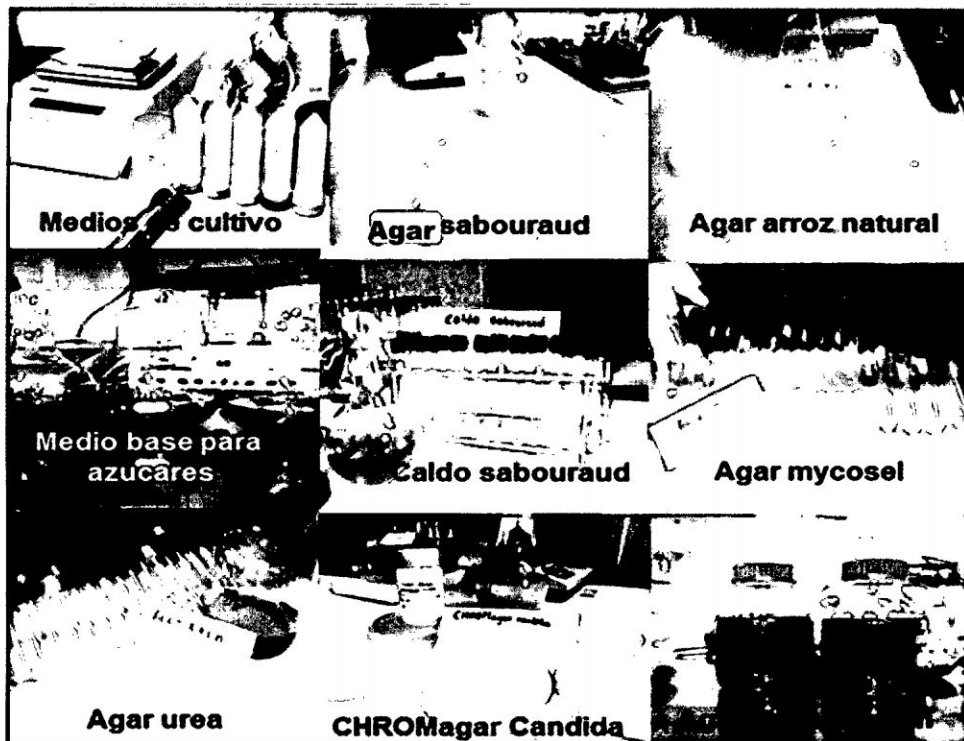
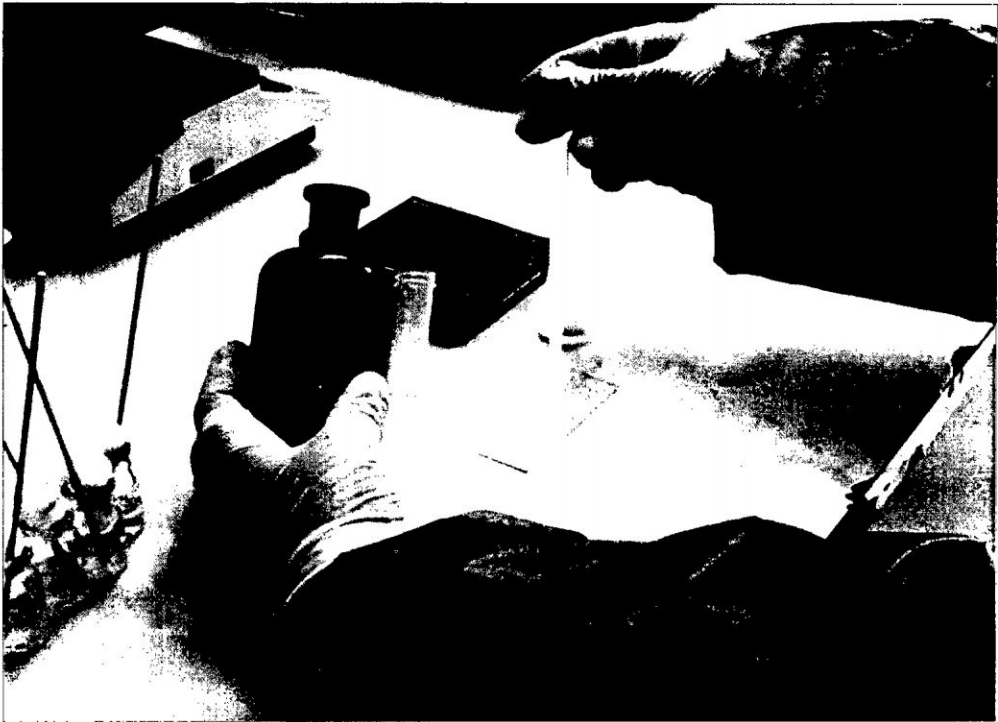


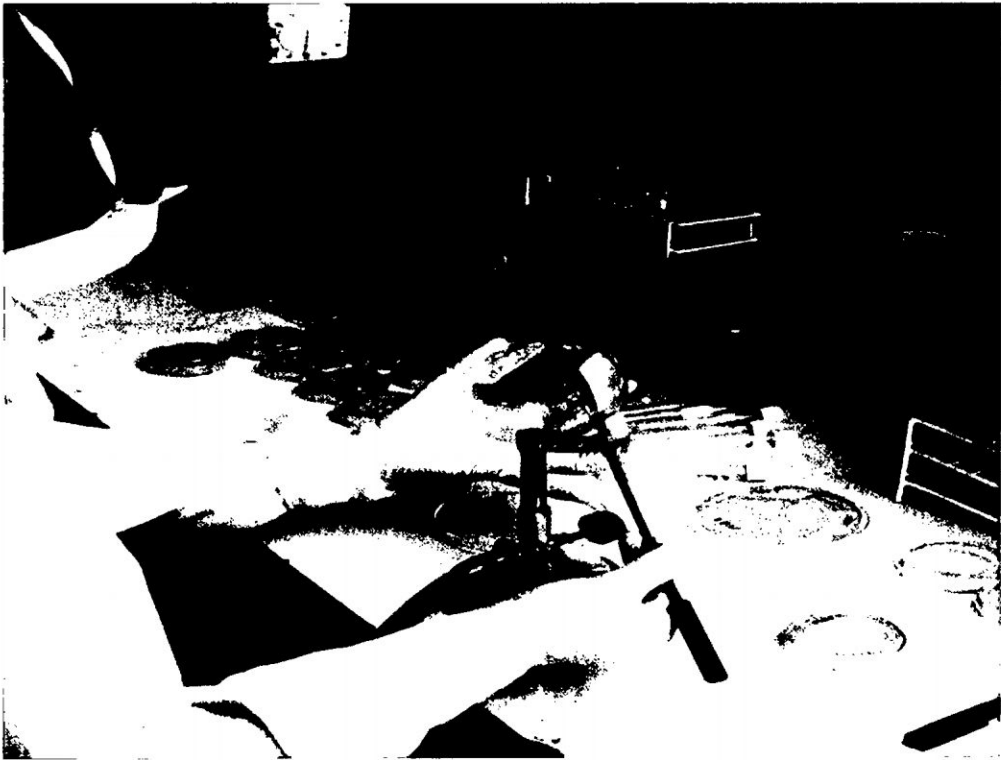
Figura 1. Medios de cultivos utilizados



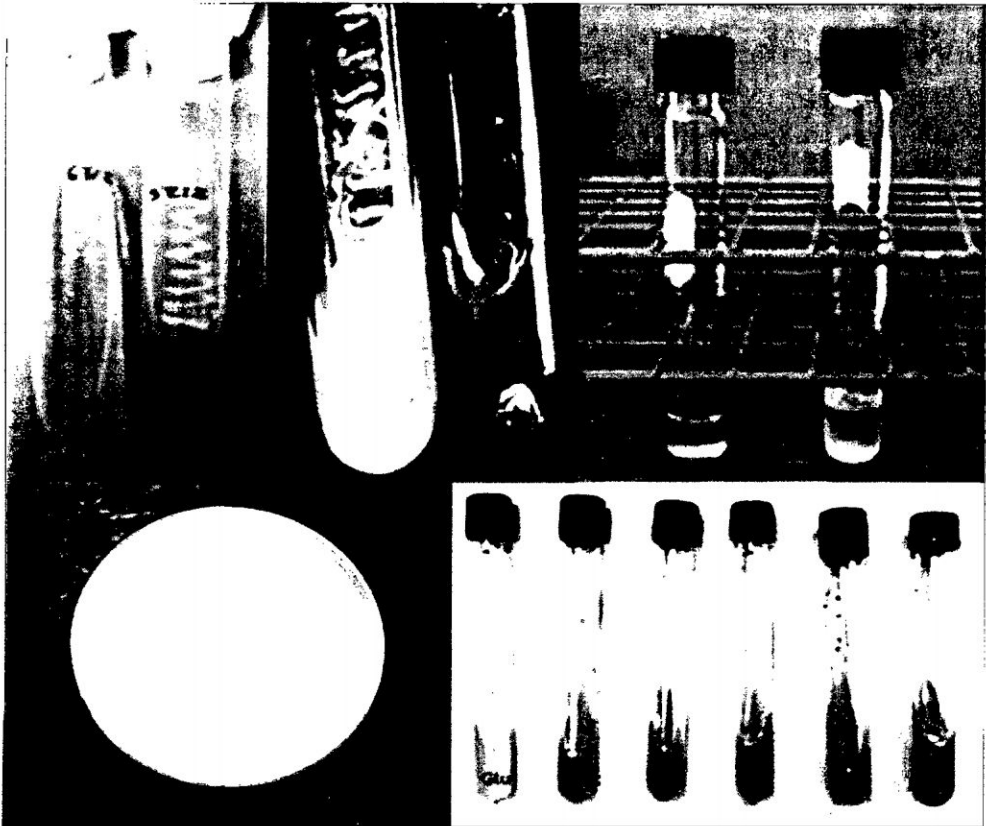
**Figura 2. Preparación de las muestras de secreción vaginal, para la observación al microscopio.**



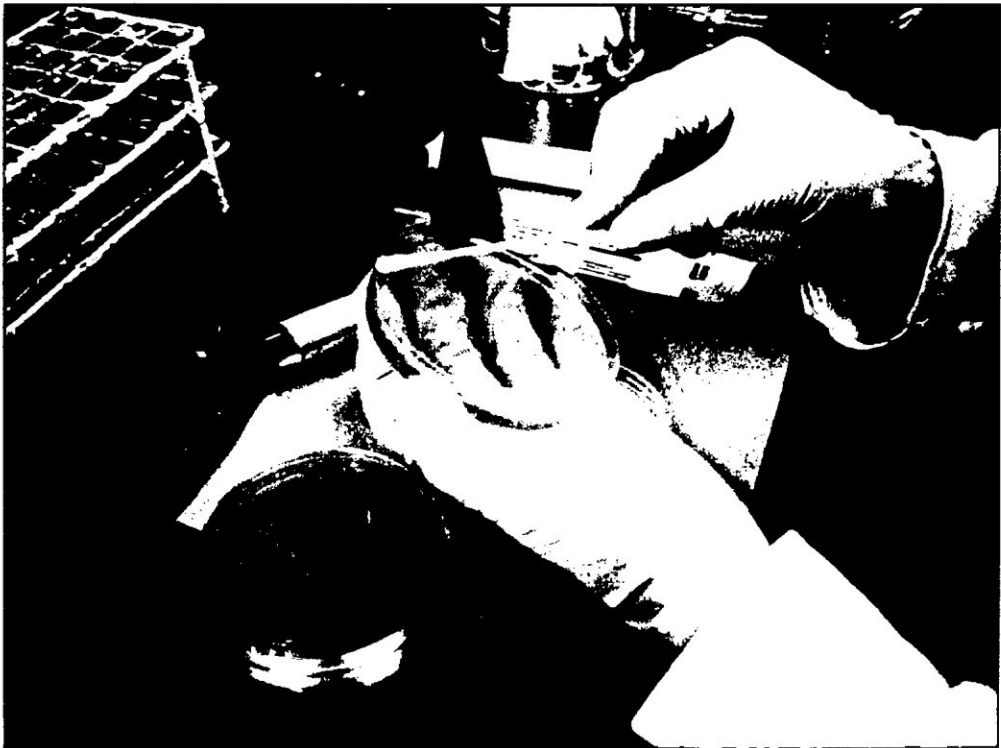
**Figura 3. Aislamiento primario en agar Sabouraud de las muestras de secreción vaginal.**



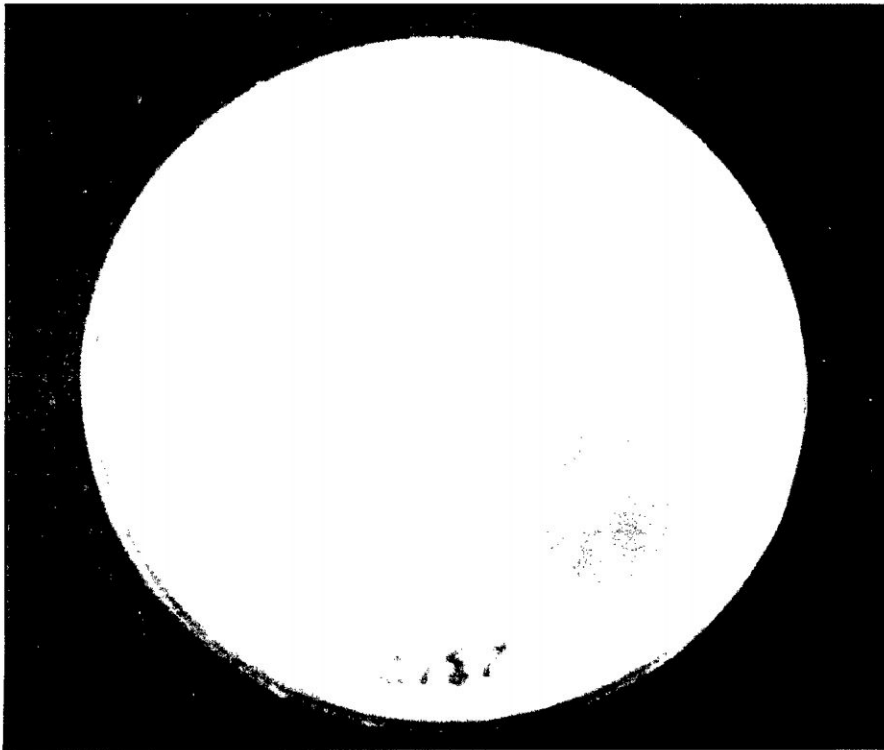
**Figura 4. Aislamiento secundario en agar papa dextrosa para realizar las pruebas macroscópicas, microscópicas y bioquímicas.**



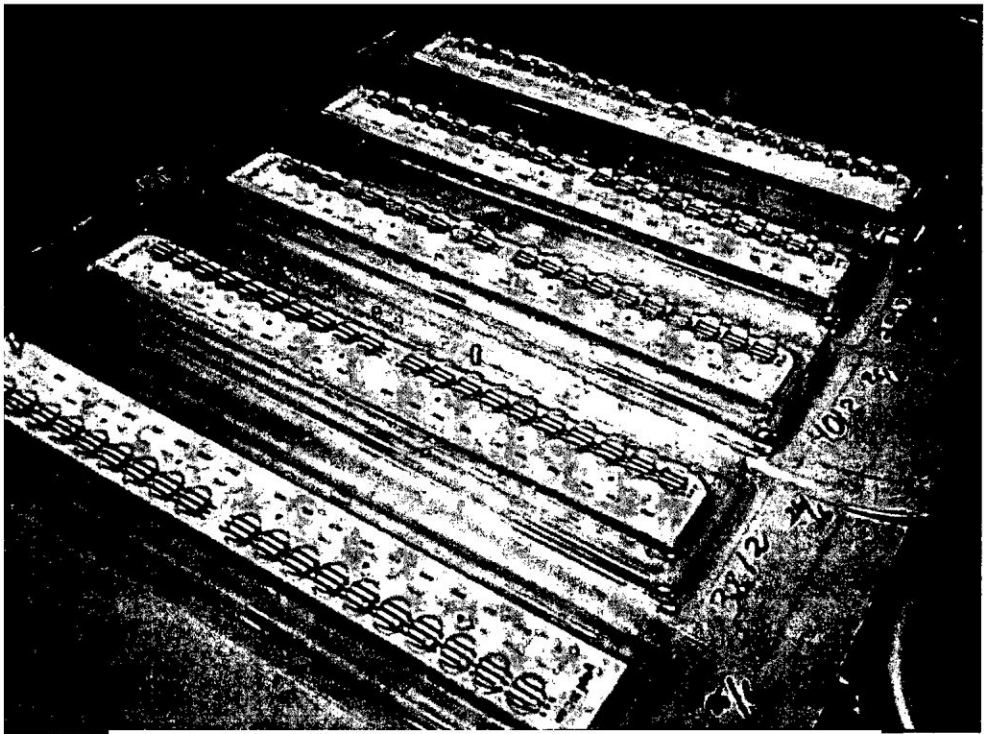
**Figura 5. Tipificación de las cepas aisladas en Agar arroz, Medio base carbohidrato, Caldo sabouraud, Agar Mycosel y Agar úrea.**



**Figura 6. Prueba de sensibilidad a antifúngicos, en agar Mueller Hinton enriquecido**



**Figura 7. Sensibilidad de las cepas de *Candida sp.* a los antifúngicos**



**Figura 8. Pruebas bioquímicas usando API 20 CAUX**

**Tabla 7. Diámetros de sensibilidad y resistencia estándar frente a antifúngicos**

<b>Discos</b>	<b>Diámetro del halo en mm</b>		
	<b>Sensible</b>	<b>S-DD</b>	<b>Resistencia</b>
Fluconazol	≥19	15-18	≤14
Voriconazol	≥17	14-16	≤13
Nistatina 100U	≥25	17-24	≤16

**S-DD: sensibilidad de dosis dependiente**

Tabla 8. Características bioquímicas de las levaduras frecuentes en salud pública

ESPECIES	TG	CHL	FP	LEV	42°C	GLU	LAC	SAC	MAL	GAL	RAF	URE	SUS.CLO
<i>C. albicans</i>	+	+	-	+	+	+	-	+	+	+	-	-	V
<i>C. dublinensis</i>	+	+	-	+	-	+	-	+	+	+	-	-	V
<i>C. tropicalis</i>	-	-	+	+	-	+	-	+	+	+	-	-	S
<i>C. glabrata</i>	-	-	-	+	-	+	-	+	-	-	-	-	S
<i>C. guilliermondii</i>	-	-	-	+	-	+	-	+	+	+	+	-	R
<i>C. kefyi</i>	-	-	-	+	-	+	+	+	-	+	+	-	R
<i>C. parapsilosis</i>	-	-	-	+	-	+	-	+	+	+	-	-	S
<i>C. krusei</i>	-	-	+	+	-	+	-	-	-	-	-	-	s

TG : Tubo germinativo.

CHL : Clamidospora.

FP : Formación de película.

LEV : Levadura.

42°C : Desarrollo a 42°C.

GLU : Glucosa.

LAC : Lactosa.

SAC : Sacarosa.

MAL : Maltosa.

GAL : Galactosa.

RAF : Rafinosa.

URE : Urea.

SUS. CLO : Susceptibilidad a la cicloheximida.

Figura 9. Flujoograma de toma de muestra y aislamiento de levaduras

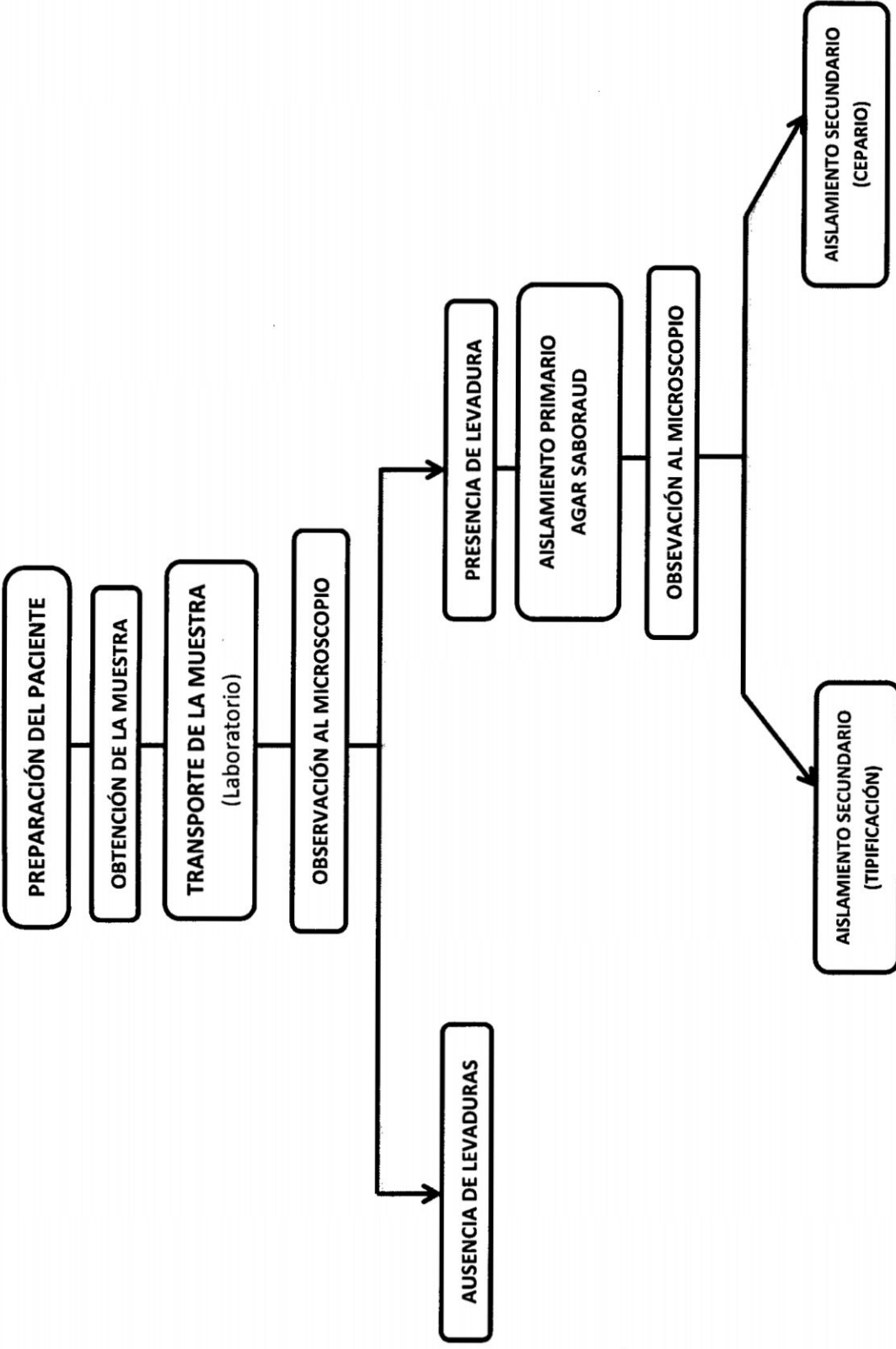
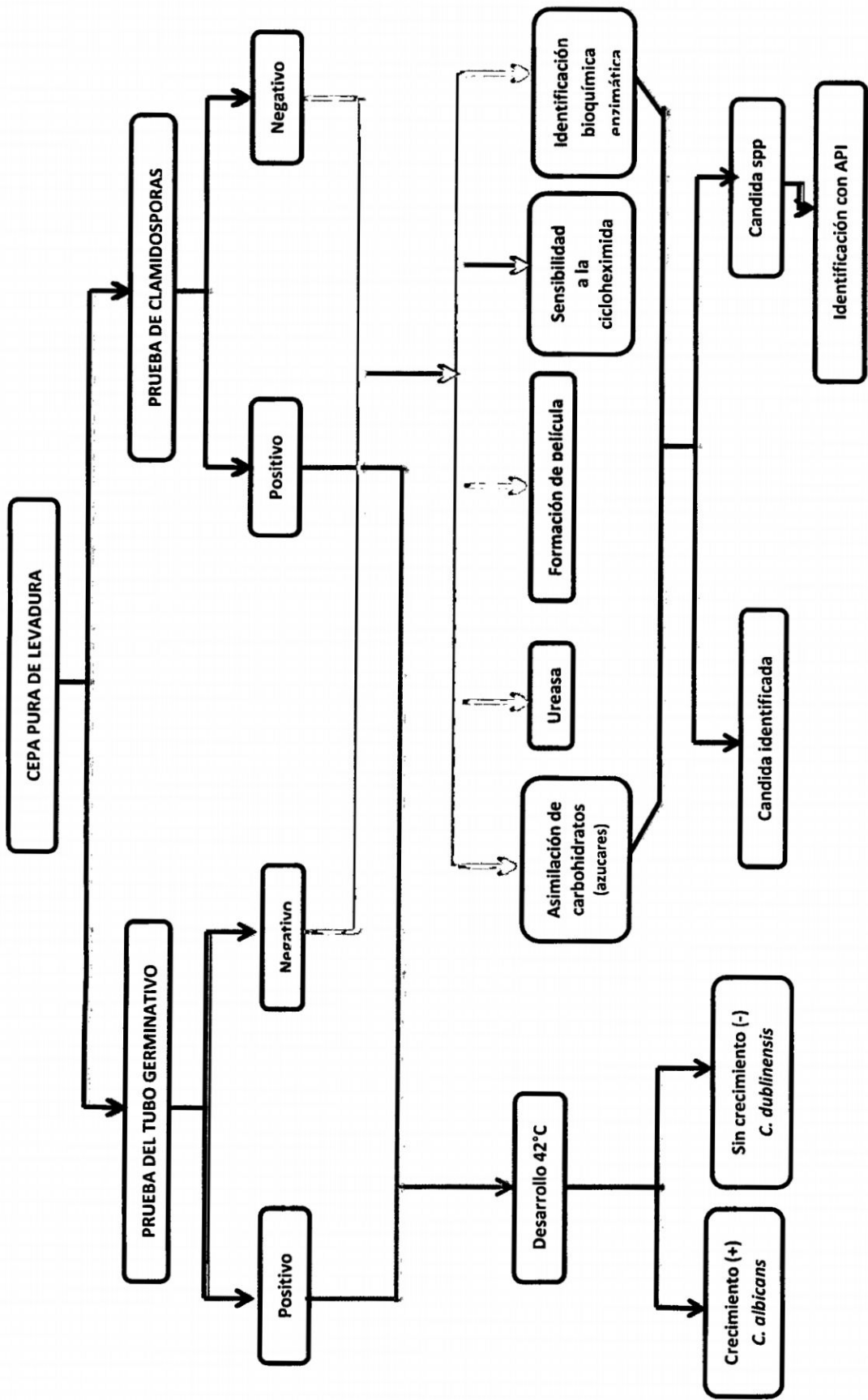
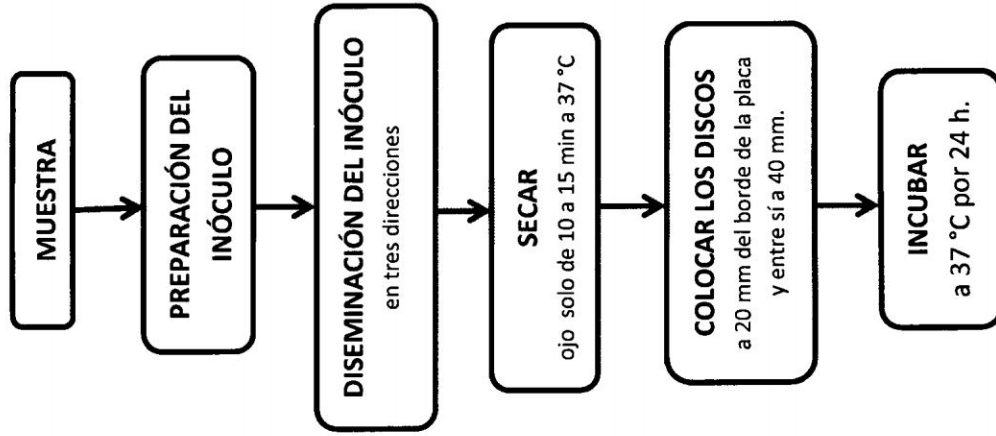


Figura 10. Flujo de identificación de levaduras



**Figura 11. Flujograma de sensibilidad fúngica**



## MATRIZ DE CONSISTENCIA

TITULO	PROBLEMA	OBJETIVOS	HIPOTESIS	MARCO TEÓRICO	VARIABLES	METODOLOGIA
Sensibilidad antifúngica de especies de candida aisladas de mujeres con candidiasis vaginal, Hospital Regional de Ayacucho , 2012	¿Cuál será la sensibilidad antifúngica de especies de candida aisladas de mujeres con candidiasis vaginal que acuden al Servicio de Gineco obstetricia del Hospital Regional de Ayacucho?	Aislar especies de candida de mujeres con candidiasis vaginal. Identificar especies de candida aisladas de mujeres con candidiasis vaginal. Determinar la sensibilidad antifúngica de especies de candida aisladas de mujeres con candidiasis vaginal.	Las especies de candida aislada de mujeres con candidiasis Vaginal que acuden al Hospital Regional de Ayacucho, son sensibles a Fluconazol, voriconazol y Nistatina. Las especies de candida aislada de mujeres con candidiasis vaginal que acuden al servicio de Gineco-obstetricia del Hospital de Regional de Ayacucho, no son sensibles a Fluconazol, Voriconazol y Nistatina.	1. Antecedentes 2. Candida 3. Candidiasis a. Taxonomía b. Morfología c. Ecología d. Patogenicidad	<b>Principal</b> Resistencia a antifungicos <b>Secundario</b> Especies de candida	<b>Población</b> Mujeres con vulvovaginitis Candidiasis que acuden al Hospital Regional de Ayacucho. <b>Muestra</b> Estará conformado por 101 cepas aisladas de mujeres con candidiasis vaginal que acuden al Hospital Regional de Ayacucho. <b>Metodología</b> <b>Análisis Estadístico</b> Programa Excel y programa SPSS17

  
 M.Sc. VICTOR CARDENAS LÓPEZ  
 BIÓLOGO-MICROBIOLOGO  
 C.B.P. 1866

# **Sensibilidad antifúngica en especies de *Candida* aisladas de mujeres con candidiasis vaginal, Hospital Regional de Ayacucho, 2012.**

Autor: Bach. Grisélida Mancilla Rojas

## **RESUMEN**

Las pruebas de sensibilidad a los agentes antifúngicos fue por muchos años un problema de poca importancia, recientemente se está convirtiendo en una necesidad de los laboratorios de Micología médica, debido al incremento de resistencias a estas drogas. El presente estudio tuvo como objetivo aislar e identificar especies de *Candidas* de secreción vaginal de mujeres que acudieron al servicio de Gineco-Obstetricia y determinar la sensibilidad frente a Fluconazol, Voriconazol y Nistatina en el Laboratorio de Referencia Regional de Salud Pública – DIRESA, Ayacucho-2012. Se recolectaron 101 cepas de *Candidas* mediante las pruebas microbiológicas: observación directa con KOH al 10%, cultivo en medio agar sabouraud (ASD) más cloranfenicol, pruebas bioquímicas (asimilación de carbohidrato TG, CHL, FP, 42°C, URE, susceptibilidad a cicloheximida y CHROMagar) y la sensibilidad antifúngica se realizó por el método de difusión en agar con disco. Entre las especies de *Candida*, *C. albicans* fue la más frecuente con 81.2% (82/101), *C. glabrata* con 15.8% (16/101), *C. dubliniensis* con 1% (1/101), *C. parapsilosis* con 1% (1/101) y *C. lusitanae* con 1% (1/101). La sensibilidad de las especies de *Candida*, *C. albicans* presentó mayor sensibilidad a voriconazol con 84.1% seguido por fluconazol con 75.6% y nistatina con 64.6%. *C. glabrata* presento mayor sensibilidad a voriconazol con 93.75%, a fluconazol con 62.5% y a nistatina con 37.5%.

**PALABRAS CLAVES:** Candidiasis vaginal, sensibilidad, Fluconazol, Voriconazol, Nistatina.

# **Antifungal susceptibility of *Candida* species isolated from women with vaginal candidiasis, Ayacucho Regional Hospital, 2012**

Autor: Bach. Grisélida Mancilla Rojas

## **ABSTRACT**

Sensitivity tests to antifungal agents was for many years been a minor problem recently is becoming a necessity of medical mycology laboratories due to increased resistance to these drugs. This study aimed to isolate and identify *Candida* species from vaginal discharge of women who went to the OB-GYN service and determine the sensitivity to fluconazole, voriconazole and Nystatin in the Regional Reference Laboratory for Public Health - DIRESA, Ayacucho-2012. We collected 101 strains of *Candida* by testing Microbiological direct observation with 10% KOH, culture on agar Sabouraud (ASD) plus chloramphenicol, biochemical tests (assimilation of carbohydrate TG, CHL, FP, 42°C, URE, susceptibility to cycloheximide and CHROMagar) and antifungal susceptibility was performed by the agar diffusion method with disk. Between *Candida* species *C. albicans* was the most frequent with 81.2% (82/101), *C. glabrata* with 15.8% (16/101), *C. dubliniensis* with 1% (1/101), *C. parapsilosis* with 1% (1/101) and *C. lucitaniae* with 1% (1/101). The sensitivity of the *Candida* species, *C. albicans* showed increased sensitivity to voriconazole with fluconazole followed by 84.1% with 75.6% and 64.6% nystatin. *C. glabrata* showed higher sensitivity to voriconazole with 93.75%, 62.5% fluconazole with nystatin and 37.5%.

**KEY WORDS:** vaginal candidiasis, sensitivity, Fluconazole, Voriconazole, Nystatin.

## INTRODUCCIÓN

La infección causada por levaduras del género *Candida* ha aumentado en los últimos años y se han convertido en un grave problema en el sector salud. La candidiasis vaginal es una de las tres principales causas de consulta médica y la complicación más frecuente en los pacientes que acuden a consulta ginecológica<sup>1</sup>.

En el ámbito hospitalario, la candidiasis vaginal suele representar entre el 30 al 35% de los casos, considerada la segunda causa más frecuente del síndrome del flujo vaginal<sup>2</sup>.

No se conoce la real incidencia de la candidiasis vaginal. Una de las razones es la automedicación y/o el sobre diagnóstico del problema. Se considera que sólo el 20 al 30% de las mujeres que se auto medican en realidad sí la tienen. Se estima que el 75% de todas las mujeres, en algún momento de su vida desarrollan infección vaginal por hongos y de estas el 40 al 50% desarrollan recurrencia. Cerca de 5% de las mujeres experimentan infecciones recurrentes, con más de 4 episodios por año<sup>3</sup>.

Las especies asociadas a la infección vaginal por *Candida* son: *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. guilliermondi* y *C. lusitaniae*. Hay que tener en cuenta la existencia de más de 100 diferentes especies de *Candida* e incluso, *Candida albicans*, la especie más frecuente tiene más de 200 cepas distintas<sup>2</sup>.

En las últimas décadas se ha observado un incremento de las infecciones invasoras ocasionadas por levaduras. Aunque *Candida albicans* es el principal aislamiento de muestras clínicas, ha aumentado la proporción de afecciones debidas a otras especies de *Candida*. La aparición de un mayor número de aislamientos resistentes a diversos antifúngicos de uso habitual, obliga a una identificación de estos microorganismos para poder instaurar el tratamiento antimicótico adecuado<sup>4</sup>.

En el Perú no se ha encontrado estudios respecto a sensibilidad antifúngica en especies de *Candida* vaginal pero, si en otros países. En la región de Saurashtra de Gujarat, India respecto a sensibilidad antifúngica en los casos de candidiasis vaginal reportaron que *Candida albicans* es la especie más aislada con un 66.1%, seguido por *Candida glabrata* (14.1%) y *Candida tropicalis* (11.2%). La prueba de susceptibilidad anti hongo se realizó por el método de difusión de disco – NCCLSM44. Para fluconazol sensibles el 91.8% y el 3% fueron resistentes de los aislados<sup>5</sup>.

Por lo cual es de suma importancia realizar trabajos de investigación que muestren el nivel de sensibilidad de los antifúngicos de uso común frente a las especies de *Candida* en

muestras de secreción vaginal, en tal sentido el presente trabajo nos da una referencia de estado actual de la susceptibilidad de las especies de *Candida* aisladas de vaginas frente fluconazol, voriconazol y nistatina en el Hospital Regional de Ayacucho.

La importancia de identificar y determinar la sensibilidad antifúngica de las especies de *Candida* asociadas a vaginitis radica especialmente en el tratamiento ya que en la actualidad, debido a diferentes patrones y grados de sensibilidad de las diferentes especies de *Candida*, han registrado un aumento en los índices de resistencia a los antifúngicos, por cuestión es aconsejable la identificación hasta llegar a especie y luego realizar la prueba de sensibilidad a cada especie aislada.

Por lo antes mencionado, se propuso los siguientes objetivos:

- Aislar especies de *Candida* de mujeres con candidiasis vaginal que acuden al servicio de Gineco-Obstetricia del Hospital Regional de Ayacucho.
- Identificar las especies de *Candida* aisladas de mujeres con candidiasis vaginal que acuden al servicio de Gineco-Obstetricia del Hospital Regional de Ayacucho.
- Determinar la sensibilidad antifúngica (Fluconazol, Voriconazol y Nistatina) de especies de *Candida* aisladas de mujeres con candidiasis vaginal del Hospital Regional de Ayacucho.

## MATERIALES Y MÉTODOS

### 1. Zona de estudio.

La región de Ayacucho se localiza en los Andes del Centro y sur Peruano, teniendo además sectores que están en ceja de selva y Selva alta ubicado al noreste de su territorio y una reducida área al sureste que llega a la parte alta de la costa. El presente trabajo se realizó en la Ciudad de Ayacucho siendo la más poblada de la Región a la que pertenece, donde se encuentra ubicado el Laboratorio Referencia.

### 2. Lugar de ejecución.

El presente trabajo se realizó en el Área de Micología del Laboratorio de Referencia Regional de salud pública – DIRESA, Ayacucho.

### 3. Instrumentos de recolección de datos.

- Consentimiento informado.
- Ficha epidemiológica.
- Examen microbiológico.
- Sensibilidad fúngica

### 4. Definición de la población y muestra

**4.1. Población** La población estuvo conformado por mujeres de vida sexual activa que acudieron al servicio de Gineco - Obstetricia del Hospital Regional de Ayacucho.

### Criterios de Inclusión

- Mujeres con signos y síntomas de candidiasis vaginal.
- Mujeres con candidiasis vaginal sin tratamiento antimicótico.
- Mujeres con candidiasis vulvovaginal que acepten participar en el estudio.
- Mujeres sin VIH

### Criterios de exclusión

- Mujeres con vaginosis no candidiasica.
- Mujeres con tratamiento antimicótico.
- Mujeres que no acepten participar en el estudio.
- Mujeres con VIH.

### Muestra

La muestra estuvo constituida por 101 mujeres con candidiasis vaginal que acudieron al Servicio de Gineco - obstetricia del Hospital Regional de

### 5. Recolección de muestra biológica

### 6. Examen directo

### 7. Aislamiento de levaduras

### 8. Identificación de especies de Candida

- Prueba del tubo germinativo
- Producción de clamidospora
- Desarrollo a 42°C
- Asimilación de carbohidratos
- Formación de película
- Prueba de la ureasa
- Sensibilidad a la cicloheximida.
- Identificación Bioquímica enzimática.

### 9. Método de difusión en agar con discos

## RESULTADOS

**Tabla 1** Frecuencia de especies de Candida aisladas de mujeres con candidiasis vaginal del servicio de Gineco-Obstetricia del Hospital Regional de Ayacucho, 2012.

ESPECIES DE CANDIDA	FRECUENCIA	
	Nº	%
<i>Candida albicans</i>	82	81.2
<i>Candida glabrata</i>	16	15.8
<i>Candida dubliniensis</i>	1	1
<i>Candida parapsilosis</i>	1	1
<i>Candida lucitaniae</i>	1	1
<b>TOTAL</b>	<b>101</b>	<b>100</b>

**Tabla 2** Sensibilidad frente al Fluconazol de especies de Candida aisladas de mujeres con candidiasis vaginal del servicio de Gineco-Obstetricia del Hospital Regional de Ayacucho, 2012.

ESPECIES DE CANDIDA	FLUCONAZOL (25µg) EN DISCO						TOTAL	
	Sensible		Susceptible de dosis dependiente		Resistente		Nº	%
	Nº	%	Nº	%	Nº	%		
<i>C. albicans</i>	62	75.6	7	8.5	13	15.9	82	100
<i>C. glabrata</i>	10	62.5	4	25.0	2	12.5	16	100
<i>C. dubliniensis</i>	1	100	0	0	0	0	1	100
<i>C. parapsilosis</i>	1	100	0	0	0	0	1	100
<i>C. Lucitaniae</i>	0	0	0	0	1	100	1	100

**Tabla 3** Sensibilidad frente a Voriconazol de especies de Candida aisladas de mujeres con candidiasis vaginal del servicio de Gineco - Obstetricia del Hospital Regional de Ayacucho, 2012.

ESPECIES DE CANDIDA	NISTATINA (100 U) EN DISCO						TOTAL	
	Sensibles		Susceptible de dosis dependiente		Resistente		Nº	%
	Nº	%	Nº	%	Nº	%		
<i>C. albicans</i>	53	64.6	26	31.7	3	3.7	82	100
<i>C. glabrata</i>	6	37.5	10	62.5	0	0	16	100
<i>C. dubliniensis</i>	1	100	0	0	0	0	1	100
<i>C. parapsilosis</i>	0	0	1	100	0	0	1	100
<i>C. Lucitaniae</i>	1	100	0	0	0	0	1	100

**Tabla 4** Sensibilidad frente a Nistatina de especies de Candida aisladas de mujeres con candidiasis vaginal del servicio de Gineco - Obstetricia del Hospital Regional de Ayacucho, 2012.

ESPECIES DE CANDIDA	VORICONAZOL (1µg) EN DISCO						TOTAL	
	Sensible		Susceptible de dosis dependiente		Resistente		Nº	%
	Nº	%	Nº	%	Nº	%		
<i>C. albicans</i>	69	84.1	3	3.7	10	12.2	82	100
<i>C. glabrata</i>	15	93.75	0	0	1	6.25	16	100
<i>C. dubliniensis</i>	1	100	0	0	0	0	1	100
<i>C. parapsilosis</i>	0	0	0	0	1	100	1	100
<i>C. Lucitaniae</i>	1	1000	0	0	0	0	1	100

## DISCUSIÓN

La candidiasis vaginal es una de las infecciones oportunistas más comunes entre las mujeres durante su vida. Varias investigaciones han demostrado que la infección tuvo un aumento escalonado durante las dos o tres últimas décadas. El Fluconazol, Voriconazol y la Nistatina son los fármacos antifúngicos que se utilizan ampliamente en el tratamiento de la candidiasis vaginal. El principal agente de la candidiasis vulvovaginal es *C. albicans*, sin embargo, parece que las especies no albicans están aumentando como es el caso de *C. glabrata* que es el agente más común ubicándose en el segundo lugar en infecciones vaginales por Candida.

En este estudio se investigaron 101 muestras de secreción vaginal positivas para Candida aisladas de mujeres que acudieron al Hospital Regional de Ayacucho.

Tabla 1, muestra la frecuencia de especies de Candida asociadas a la vaginitis donde se observa que *Candida albicans* tiene una frecuencia de 81,2% seguido por *Candida glabrata* con 15,8%, *Candida dubliniensis* con 1%, *Candida parapsilosis* con 1% y *Candida lucitaniae* con 1%.

Al analizar nuestros resultados llegamos a la conclusión de que de *Candida albicans* tiene una mayor incidencia con un 81,2% debido a que esta especie posee medios que favorece su colonización y por ende su proliferación. Uno de los factores más importante que favorecen a *Candida albicans*, es la capacidad de adhesión, que es superior a la de otras especies, pero

también tenemos la conversión de la fase levaduriforme a la fase filamentosa, la secreción de enzimas como las proteasas y fosfolipasas que facilitan la producción de la infección dentro de las células del hospedero, ello podría explicar la mayor frecuencia que presenta esta especie en este tipo de infecciones.

Sin embargo es visible que la frecuencia de otras especies diferentes a *Candida albicans* ha aumentado en la candidiasis vaginal, en la actualidad se acepta que estas especies también son patógenas para el hospedero y se está enfatizando en la identificación con mayor interés, por otro lado, como lo mencionan algunos autores, el uso indiscriminado de antimicóticos, antibióticos, corticoides y otros productos ha generado la aparición de especies que hasta hace algunos años no producían cuadros clínicos y también vale mencionar que la efectividad de los deferentes antimicóticos utilizados varían entre las especies de *Candida*.

De la misma forma Salehei Z, et al.<sup>3</sup> En el estudio “Sensibilidad de aislamientos de *Candida* vaginal a ocho fármacos aislados de Ahvaz, Irán”, estudiaron 67 aislamientos de los cuales *C. albicans* (79,1%) 53, *C. glabrata* (11,9%) 8, *C. tropicalis* (5,9%) 4 y *C. krusei* (2,9%) 2.

Khan F. et al.<sup>7</sup> En el trabajo de investigación “Sensibilidad antifúngica *in vitro* de fluconazol, clotrimazol y nistatina contra la *Candida* vaginal en las mujeres en edad fértil”, estudiaron 250 muestras vaginales de los cuales 100 aislamientos dieron positivos para *Candida*, de los cuales la especie con mayor frecuencia fue *C. albicans* 30 (30 %), *C. tropicalis* 21 (21%), *C. parapsilosis* 10 (10%), *C. glabrata* 8 (8%), *C. parakrusei* 8 (8%) y *C. krusei* 3 (3 %) <sup>7</sup>.

Richter S. et al.<sup>29</sup> “susceptibilidades antifúngicas de las especies de *Candida* causando vulvovaginitis y epidemiología de los casos recurrentes”, estudiaron 593 aislados de levaduras dando como resultado *C. albicans* (70,8%), *C. glabrata* (18,9%), *C. parapsilosis* (5,1%), *C. krusei* (2%), *C. tropicalis* (1,3%) y *C. lucitaniae* (0,17 %).

Rosu A. et al.<sup>6</sup> En el estudio “Aetiology and therapy of fungal infections in pregnant women”, Estudiaron 30 aislamientos positivos para *Candida* de mujeres que acudieron al hospital de emergencia de Criova, *C. albicans* 53,3%, *C. glabrata* 20%, *C. tropicalis* 13,3%, *C. parapsilosis* 6,67%, y *C. krusei* 6,67%.

Kikani M, et al.<sup>5</sup> En el estudio sobre “Distribución de especies y patrón de sensibilidad antifúngica en los casos de candidiasis vaginal en la región Saurashtra de Gujarat – India”, refieren que de 1000 pacientes examinados, 304 (30,4%) resultaron positivos para *Candida* en cultivo, *C. albicans* fue la más

aislada, presentando una incidencia de 66,1%, seguido de *C. glabrata* 14,1%, *C. tropicalis* 11,2%, *C. parapsilosis* 4,9%, *C. krusei* 2,3%, y *C. guilliermondii* 1,3% <sup>5</sup>.

Duque C, et al.<sup>9</sup> En el estudio “caracterización de la candidiasis vulvovaginal en mujeres de la ciudad de Medellín, Colombia”, incluyeron 150 mujeres con diagnóstico de vaginitis por *Candida* procedentes de la ciudad de Medellín durante el periodo Febrero 2006 a Noviembre de 2008. La prevalencia de las diferentes especies de *Candida* fue de *C. albicans* 80%, *C. parapsilosis* 10%, *C. glabrata* 5,3%, *C. tropicalis* 2%, *C. guilliermondii* 1,3%, *C. kefyr* 0,7% y *C. famata* 0,7%.

Tabla 2, Muestra la sensibilidad de especies de *Candida* aisladas de mujeres con candidiasis vaginal frente al fluconazol. Donde *C. albicans* presenta el 75,6% (62/82) de sensibilidad, el 8,5% (7/82) son susceptible de dosis dependiente y el 15,9% (13/82) resistentes al fluconazol; *C. glabrata* el 62,5% (10/16) son sensibles, susceptibles de dosis dependiente el 25% (4/16) y resistentes el 12,5% (2/16); *C. dubliniensis* y *C. parapsilosis* el 100%(1/1) son sensibles, *C. lucitaniae* el 100% (1/1) resistente. Los resultados de la prueba de sensibilidad frente a fluconazol muestran que *C. albicans*, *C. glabrata* y *C. lucitaniae* presentan un cierto grado de resistencia esto puede estar asociado con la automedicación y por ende a la resistencia adquirida, a la resistencia natural, a los ajustes de dosis necesario y a las interacciones con otros medicamentos.<sup>30</sup>

De manera que Salehei Z, et al.<sup>3</sup> “Sensibilidad de aislamientos de *Candida* vaginal a ocho fármacos antimicóticos aislados de Ahvaz, Irán”, hacen mención a que *C. albicans* fue resistente 43 de 53 aislados ante fluconazol, los dos aislamientos de *C. krusei* fueron resistentes a fluconazol, los ocho aislamientos de *C. glabrata* fueron resistentes a Fluconazol.

Kikani M, et al.<sup>5</sup> Reportaron que del total de 1000 pacientes examinados en este estudio, 304 (30,4%) pacientes resultaron positivos para especie de *Candida* que se aislaron en cultivo. Las pruebas de sensibilidad anti fúngicas lo realizaron por el método de difusión en discos. Para fluconazol, sobre todas las cepas, sensibles fueron 91,8%, aislados, sensibles dependientes de la dosis fueron 5,3% y la resistencia se detectó en 3% de los aislamientos.

Khan F. y Baqai R.<sup>7</sup> Indican que obtuvieron 250 muestras vaginales de mujeres de diferentes hospitales de Karachi. De los cuales 100 (40%) de los casos dieron positivo para *Candida*. La actividad antifúngica indica que fluconazol (CMI 64 y 32 microg/ml) es efectivo contra 29 (36,2%) de las especies de *Candida*.

Duque C. et al.<sup>9</sup> En el estudio “caracterización de la candidiasis vulvovaginal en mujeres de la ciudad de Medellín, Colombia”, en cuanto al perfil de sensibilidad a los antimicóticos se observó que el 90% de los aislamientos de *Candida albicans* fueron sensibles al fluconazol, el 10% intermedio a fluconazol. El 100% de los aislamientos de *C. glabrata* fueron sensibles a fluconazol. *C. kefyr* fue intermedio a fluconazol en el 100% de los aislamientos.

Los hallazgos de este trabajo presentan una semejanza con estos estudios por lo cual podemos decir que fluconazol sigue siendo aún el antifúngico de primera alternativa para el tratamiento de la vaginitis.

Tabla 3, Contiene la sensibilidad de especies de *Candida* aisladas de mujeres con candidiasis vaginal frente a voriconazol Ayacucho, 2012. *C. albicans* el 84,1% (69/82) son sensibles, 3,7% (3/82) susceptible de dosis dependiente y el 12,2% (10/82) resistentes; *C. glabrata* sensibles el 93,75% (15/16), y resistentes el 6,25% (1/16); *C. dubliniensis* y *C. lucitaniae* 100% (1/1) son sensibles, el 100% (1/1) de resistencia para *C. parapsilosis*.

La prueba de sensibilidad frente a voriconazol muestra que *C. albicans*, *C. glabrata* y *C. parapsilosis* desarrollan una cierta resistencia a pesar de que voriconazol es el antifúngico más activo que fluconazol sobre las principales levaduras de importancia clínica como *C. albicans*, *Candida non albicans* y también son activos contra aislados de *C. albicans* que desarrollan resistencia adquirida a fluconazol o aislados a *C. krusei* caracterizados por una resistencia natural a este compuesto.<sup>30</sup>

Rosu A, et al.<sup>6</sup> Estudiaron 30 aislamientos positivos para *Candida* de mujeres embarazadas con candidiasis vaginal que acudieron al ambulatorio del Hospital clínico de emergencia de Criova. Las cepas aisladas de *Candida* tenían una alta susceptibilidad a voriconazol con (96, 67%).

Duque C, et al.<sup>9</sup> En el estudio “caracterización de la candidiasis vulvovaginal en mujeres de la ciudad de Medellín, Colombia”, en cuanto al perfil de sensibilidad a los antimicóticos se observó que el 90% de los aislamientos de *Candida albicans* fueron sensibles a voriconazol, el 10% resistente a voriconazol. El 100% de los aislamientos de *C. glabrata* sensibles a Voriconazol.

Con este estudio se demuestra que existe especies de *Candida* que son SDD y resistentes a voriconazol al igual que otros investigadores.

Con este estudio se demuestra que voriconazol es uno de los antifúngicos más confiables después de que fluconazol fracase.

Tabla 4, Se muestra la sensibilidad frente a la nistatina de especies de *Candida* aisladas de

mujeres con candidiasis vaginal frente a *C. albicans* en el que se observa que el 64,6% (53/82) de las especies aisladas son sensibles, el 31,7% (26/82) son susceptible de dosis dependiente y el 3,7% (3/82) son resistentes a la nistatina. *C. glabrata* sensibles el 37,5% (6/16), susceptibles de dosis dependiente el 62,5% (10/16), *C. dubliniensis* y *C. lucitaniae* el 100% (1/1) son sensibles y el 100% (1/1) susceptibles de dosis dependiente para *C. parapsilosis*.

La prueba de sensibilidad frente a nistatina muestra que *C. albicans* desarrolla un mínimo grado de resistencia frente a este antifúngico pero cabe resaltar que hay un cierto grado considerable que puede ser reajustado la dosis de susceptibilidad de *C. albicans* y *C. glabrata* en este caso.

Salehi Z. et al.<sup>3</sup> En el estudio sensibilidad de aislamientos de *Candida* vaginal a ocho fármacos antimicóticos aislados de Ahvaz, Irán. Encontraron que los dos aislamientos correspondientes a *C. krusei* fueron resistentes a nistatina.

Khan F. y Baqai R.<sup>7</sup> Estudiaron 250 muestras vaginales de mujeres de diferentes hospitales de Karachi, de los cuales 100 (40%) de los casos fueron positivos para *Candida spp* de los cuales 51 (63,5%) fueron sensibles a la nistatina.

Con este trabajo se demuestra que nistatina presenta mayor porcentaje en SDD y un porcentaje menor de resistencia a comparación de fluconazol y voriconazol por lo tanto se podría decir que es una alternativa más para combatir las levaduras con resistencia adquirida y resistencia natural.

## CONCLUSIONES

1. De las 101 cepas de *Candida* aisladas a partir de secreción vaginal, *C. albicans* fue la más frecuente representando el 81.2% (82/101), seguida de *C. glabrata* con el 15.8% (16/101) y *C. dubliniensis*, *C. parapsilosis* y *C. lucitaniae* con el 1% (1/101) respectivamente.
2. La sensibilidad frente a fluconazol de *C. albicans* fue de 75.6% (62/82), *C. glabrata* con 62.5% (10/16), *C. dubliniensis* 100% (1/101) y *C. parapsilosis* 100% (1/101).
3. La sensibilidad frente a voriconazol de *C. albicans* fue de 84.1% (69/82), *C. glabrata* de 93,75% (15/101), *C. dubliniensis* y *C. lucitaniae* sensibles al 100% (1/101) respectivamente.
4. La sensibilidad frente a la nistatina dieron para *C. albicans* 64.6% (53/82), *C. glabrata* 37,5% (6/101), *C. dubliniensis* y *C. lucitaniae* sensibles con 100% (1/101) respectivamente.

## REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

1. Zuluaga A, Bedoud C, Agudelo C, Hurtado H, Arango M, Restrepo A, Gonzales A. Revista iberoamericana. 2010. Disponible en: URL. <http://www.elsevier.es/reviberoammicol>.
2. Antonio R. Simposio, infecciones vaginales por Candida: diagnóstico y tratamiento, instituto especializado materno perinatal. Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia. 2007. Disponible en: URL. <http://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/ginecologia/vol53n3/pdf/a04v53n3.pdf>
3. Salehei Z, Seifi Z. y Mahmoudabadi A. Sensibilidad de aislamientos de Candida vaginal a ocho fármacos antimicóticos aislados de Ahváz, Irán. 2012. Disponible en: URL. [http://jjmicrobiol.com/?page=article&article\\_id=4556](http://jjmicrobiol.com/?page=article&article_id=4556)
4. Alfonso C, López M, Arechavala A, Perrone M, Guelfand L, Bianchi M, y los integrantes de la red de Micología del Gobierno de la Ciudad autónoma de Buenos Aires. Identificación presuntiva de Candida spp. Y de otras levaduras de importancia clínica. 2010. Disponible en: URL. <http://www.reviberoammicol.com/2010-27/090093.pdf>
5. Kikania, M. y col. "Distribución de especies y patrón de sensibilidad antifúngico en los casos de candidiasis vagina en la región Saurashtra de Gujarat". India, 2010. Disponible en: URL. <http://www.readperiodicals.com/201001/2075697791.html>
6. Rosu A, Daianu T, Rosu L, Daianu O, Zlatian O, Bitá A, y Ilie A. Aetiology and therapy of funga infections in pregnant women. Rumania, 2012. Disponible en: URL. <http://ejhp.bmj.com/content/19/2/251.1.short>
7. Khan F y Baqai R. Sensibilidad antifungica in vitro del fluconazol, cloritrimazol y nistatina contra la candidiasis vaginal en las mujeres en edad fértil. Pakistan, 2010. Disponible en: URL. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22455297>.
8. Duque C, Uribe O, Soto A. y Alarcón J. En el artículo Candidiasis vulvovaginal en un grupo de mujeres gestantes de Medellín. Colombia, 2009. Disponible en: URL. <http://revistainfectio.org/site/portals/0/ojs/index.php/infectio/article/view/73/89>
9. Duque C, Gómez B, Uribe O, Alarcón J, Soto F, Uran L, Montiel S. En el estudio caracterización de la candidiasis vulvovaginal en mujeres de la ciudad de Medellín, Colombia. 2009. Disponible en: URL. [http://www.unicolmayor.edu.co/invest\\_no\\_va/NOVA/ART\\_ORIG6\\_12.pdf](http://www.unicolmayor.edu.co/invest_no_va/NOVA/ART_ORIG6_12.pdf)
10. Arechavala A, Bianchi M, Robles A, Santiso G. y Negrón R. Identificación y sensibilidad frente a fluconazol y albaconazol de 100 cepas de levadura aisladas de flujo vaginal. Argentina, 2007. Disponible en: URL. <http://www.reviberoammicol.com/2007-24/305308.pdf>
11. Sosa L, *Candida albicans*. Disponible en: URL. <http://www.odonología-online.com>.
12. Brek s, Adashi E, Hillar P. Ginecología de Novak. 12a. edición. Editorial McGraw-Hill Interamericana, 2005.
13. Candida. Disponible en: URL. <http://www.monografia.com/trabajos19/candida/candida.shtml>
14. Brook F, Morse S, Butel J. Microbiología Médica de Jawets, Melnick y Adelberg 18ava Edición. Editorial El Manual Moderno, 2008.
15. Vulvovaginitis candidiasica. Revista Iberoamericana Micología. Disponible en: URL: <http://iberoamicol.com>.
16. Mazuelos M, Castro C. Servicio de Microbiología y parasitología. Hospital Universitario de Valme, Sevilla - Español. 2009. Disponible en: URL. [http://www.seimc.org/revi\\_Mico/Cdublinien.htm](http://www.seimc.org/revi_Mico/Cdublinien.htm).
17. Neira J. Infecciones de vulvovaginales Disponible en: URL. <http://www.escuela.med.htm>.
18. Saavedra V. Terapeuta especializado en el tratamiento de candidiasis vaginal crónica o recurrente. Disponible en: URL. <http://www.vicentesaavedra.biologia.com/temas/candidiasis-vaginal.php>.
19. Candidiasis genital. Disponible en: URL: [http://www.geosalud.com/ginecologia/candidiasis\\_genital.htm](http://www.geosalud.com/ginecologia/candidiasis_genital.htm).
20. Pimentel B. y Reynolds E. Candidiasis vaginal revista paceña de medicina familiar. Bolivia, 2007.
21. Vantón E. Mesa redonda 1, sobre la valoración in vitro de los antifúngicos. Valencia-España. 2007. Disponible en: URL. <http://www.seq.es/seq/0214-3429/16/supp1/7.pdf>.

22. Rodríguez J. y Cuenta M. Estandarizando las pruebas de sensibilidad a los antifúngicos, Madrid-España, 2010. Disponible en:  
URL:<http://www.elsevier.es>.
23. Antifúngicos. Disponible en:  
URL.  
[http://es.wikipedia.org/wiki/Antif%C3%B](http://es.wikipedia.org/wiki/Antif%C3%B</a><br/><a href=)  
[Angico](http://es.wikipedia.org/wiki/Antif%C3%B)
24. Acción Farmacológica de Fluconazol. 2010. Disponible en:  
URL.  
<http://www.es.wikipedia.org/wiki/fluconazol>
25. Acción farmacológica de Voriconazol. 2010. Disponible en:  
URL.  
<http://www.es.wikimedia.org/wiki/file:voriconazol>
26. Acción Farmacológica de nistatina. 2010. Disponible en:  
URL.  
<http://www.es.wikipedia.org/wiki/nistatin>
27. Instituto Nacional de Salud. Manual de procedimientos y técnicas de Laboratorio para la Identificación de los principales hongos oportunistas causantes de micosis humana. Lima – Perú, 2007.
28. Instituto Nacional de Salud, Laboratorio de Micología. Curso teórico y práctico en determinación de sensibilidad “*in vitro*” a los antifúngicos. Lima – Perú, 2011.
29. Richter S, Galask R, Messer S, Hollis R, Diekema D. y Pfaller M. Lowa. Antifungal susceptibilities of Candida Species causing vulvovaginitis and Epidemiology of recurrent cases. 2010. Disponible en: URL:  
<http://jcm.asm.org/content/43/5/2155.short>
30. Tratamiento de infecciones sistémicas primera parte: fluconazol, itroconazol y voriconazol. 2009. Disponible en: URL.  
[http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=s0716-10182004000100004&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=s0716-10182004000100004&script=sci_arttext)
31. Pemàn J, Martìn E, Mozuelo M, Rubio C. Guía Práctica Identificación y Diagnostico en Micología Clínica. 2007. Disponible en: URL.  
<http://www.guia.reviberoammicol.com/>.