



FACULTAD DE TECNOLOGÍA MÉDICA

PATRÓN DE SUSCEPTIBILIDAD EN CANDIDA SPP CAUSAL DE
VULVOVAGINITIS EN GESTANTES EN UN HOSPITAL DE HUANCAYO,
NOVIEMBRE 2022 - FEBRERO 2023.

Línea de investigación

Salud Pública

Tesis para optar el Título de Especialista en Microbiología

Autor

Hinojo Veliz, Dante Italo

Asesora

Guerrero Barrantes, Cesar Enrique

Código ORCID 0000-0001-9427-9281

Jurado

Yovera Ancajima, Cleofe del Pilar

Prado Maggia, Carlos Toribio

Rojas Leon, Roberto Eugenio

Lima - Perú

2024



"PATRÓN DE SUSCEPTIBILIDAD EN Candida spp CAUSAL DE VULVOVAGINITIS EN GESTANTES EN UN HOSPITAL DE HUANCAYO, NOVIEMBRE 2022 - FEBRERO 2023."

INFORME DE ORIGINALIDAD

22%

INDICE DE SIMILITUD

20%

FUENTES DE INTERNET

4%

PUBLICACIONES

4%

TRABAJOS DEL ESTUDIANTE

FUENTES PRIMARIAS

1	hdl.handle.net Fuente de Internet	5%
2	www.elsevier.es Fuente de Internet	1%
3	www.coursehero.com Fuente de Internet	1%
4	Submitted to Universidad Nacional Federico Villarreal Trabajo del estudiante	1%
5	repositorio.unfv.edu.pe Fuente de Internet	1%
6	scielo.conicyt.cl Fuente de Internet	1%
7	docplayer.es Fuente de Internet	1%
8	repositorio.uncp.edu.pe Fuente de Internet	1%



FACULTAD DE TECNOLOGIA MEDICA

**PATRÓN DE SUSCEPTIBILIDAD EN CANDIDA SPP CAUSAL DE
VULVOVAGINITIS EN GESTANTES EN UN HOSPITAL DE HUANCAYO,
NOVIEMBRE 2022 - FEBRERO 2023.**

Línea de Investigación: Salud Pública

Tesis para optar el Título de Especialista en Microbiología

Autor:

Hinojo Veliz, Dante Italo

Asesor:

Guerrero Barrantes, Cesar Enrique

ORCID: 0000-0001-9427-9281

Jurados:

Yovera Ancajima, Cleofe del Pilar

Prado Maggia, Carlos Toribio

Rojas Leon, Roberto Eugenio

Lima – Perú

2024

Dedicatoria

A mi padre, Urbano Hinojo Castellón, aunque no estés a mi lado, siento que estas siempre conmigo.

A mi madre, Celina Isabel Veliz Piñas, quien, con su ímpetu, ayuda y consejos me motiva siempre para seguir adelante y a superarme.

A mis hijos Bryanna Isabel y Aarón; por darme un sentido a mi vida, por la alegría y gratos momentos compartidos.

A una espectacular mujer, que siempre me brinda su amor y comprensión, por ayudarme a lograr mis objetivos.

Agradecimientos

A los docentes de la Universidad Nacional Federico Villarreal de la segunda especialidad en microbiología por haber compartido sus conocimientos, en especial aquellos que por la pandemia del COVID - 19 y otras causas nos tuvieron que dejar, pero siempre los tendré presente en mi corazón.

Agradezco a mi asesor por haber confiado en mi persona, por la paciencia y por la dirección de este trabajo por sus comentarios en todo el proceso de elaboración de la tesis y sus atinadas correcciones.

Agradezco a mis jurados por el tiempo que se dieron para poder revisar y darme sus observaciones para mejorar esta tesis.

Agradezco a la oficina de capacitación, investigación y docencia de la red asistencial Junín, al personal médico, tecnólogos médicos, obstetras y técnicos del Hospital Nacional Ramiro Prialé Prialé - Huancayo, por su ayuda incondicional en la realización de esta investigación.

ÍNDICE

ÍNDICE DE TABLAS	v
RESUMEN	vi
ABSTRACT.....	vii
I INTRODUCCIÓN	8
1.1 Descripción y formulación del problema.....	9
1.2 Antecedentes	12
1.2.1 Antecedentes Internacionales.....	12
1.2.2 Antecedentes Nacionales	16
1.3 Objetivos	18
Objetivo General.....	18
Objetivos Específicos.....	18
1.4 Justificación	19
1.5 Hipótesis	20
II MARCO TEORICO.....	21
2.1 Bases teóricas sobre el tema de investigación.....	21
III MÉTODO	39
3.1 Tipo de Investigación.....	39
3.2 Ámbito Temporal y Espacial.	39
3.3 Variables	39
3.4 Población y Muestra	41
3.5 Instrumentos.....	42
3.6 Procedimientos.....	42
3.7 Análisis de Datos	44
3.8 Consideraciones Éticas.	44
IV RESULTADOS.....	46
V DISCUSIÓN DE RESULTADOS	49
VI CONCLUSIONES	53
VII RECOMENDACIONES	54
VIII REFERENCIAS.....	55
IX ANEXOS	61

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. <i>Candida spp</i> Responsables por los Cuadros de Candidiasis Vulvovaginal en Gestantes.	46
Tabla 2. Patrón de Susceptibilidad Antifúngica de <i>Candida spp.</i> a los Polienos.....	46
Tabla 3. Patrón de Susceptibilidad Antifúngica de <i>Candida spp.</i> a los Azoles.	47
Tabla 4. Patrón de Susceptibilidad Antifúngica de <i>Candida spp.</i> a las Equinocandinas.	48

RESUMEN

La investigación tuvo como objetivo determinar el patrón de susceptibilidad antifúngica de *Candida* spp. aisladas en gestantes del Hospital Nacional Ramiro Prialé Prialé, Huancayo, durante los meses de noviembre del 2022 a febrero del 2023, considerando el uso de los antifúngicos azoles, poliénicos y equinocandinas, desarrollándose un estudio de diseño no experimental, tipo observacional, descriptivo y transversal, obteniéndose 120 muestras que cumplieron con los criterios de inclusión, estos datos se obtuvieron de la ficha de recolección de datos y fueron procesados por el programa estadístico SPSS versión 26 y tablas de Excel. Los resultados mostraron 36 aislamientos de *Candida* spp. identificándose a *Candida albicans* con una sensibilidad alrededor del 75% al fluconazol, voriconazol, anfotericina B, micafungina y flucitosina y en el caso de caspofungina tuvo una baja sensibilidad del 52.8%; por otro lado, se aisló *Candida glabrata*, existiendo una elevada tasa de resistencia al fluconazol (100%) y caspofungina (66.7%) y por último las especies de *Candida* spp. causantes de los cuadros de candidiasis vulvovaginal en pacientes del Hospital Nacional Ramiro Prialé Prialé, Huancayo fueron *Candida albicans* con 75% y *Candida glabrata* con 25%. Se concluye que habiendo aislado solo dos especies de *Candida* y con un patrón de resistencia al fluconazol en el caso de *C. glabrata* y un 25% en *C. albicans*, se necesita implementar estudios de vigilancia epidemiológica y notificar de forma obligatoria la candidiasis vulvovaginal en gestantes, además se deben establecer protocolos para el manejo de estas infecciones que se producen durante el periodo de gestación.

Palabras clave: patrón de susceptibilidad de candidiasis, candidiasis vulvovaginal, candidiasis en gestantes.

ABSTRACT

The objective of the research was to determine the pattern of antifungal susceptibility of *Candida* spp. isolated in pregnant women of the Hospital Nacional Ramiro Priale Priale, Huancayo, during the months of November 2022 to February 2023, considering the use of azole antifungals, polyenes and echinocandins, developing a study of non-experimental design, observational, descriptive and cross-sectional type, obtaining 120 samples that met the inclusion criteria, these data were obtained from the data collection form and were processed by the statistical program SPSS version 26 and Excel tables. The results showed 36 isolates of *Candida* spp. identifying *Candida albicans* with a sensitivity of about 75% to fluconazole, voriconazole, amphotericin B, micafungin and flucytosine and in the case of caspofungin it had a low sensitivity of 52. On the other hand, *Candida glabrata* was isolated, with a high rate of resistance to fluconazole (100%) and caspofungin (66.7%) and finally, the species of *Candida* spp causing vulvovaginal candidiasis in patients at the Hospital Nacional Ramiro Priale Priale, Huancayo were *Candida albicans* (75%) and *Candida glabrata* (25%). It is concluded that having isolated only two species of *Candida* and with a pattern of resistance to fluconazole in the case of *C. glabrata* and 25% in *C. albicans*, it is necessary to implement epidemiological surveillance studies and mandatory reporting of vulvovaginal candidiasis in pregnant women, and protocols should be established for the management of these infections that occur during the gestation period.

Keywords: candidiasis susceptibility pattern, vulvovaginal candidiasis, candidiasis in pregnant women.

I INTRODUCCIÓN

Para Rojas et al. (2016) cada año, entre el 7 y el 20% de las mujeres de todo el mundo se ven afectadas por infecciones vaginales, lo que las convierte en un problema de salud muy extendido. En la práctica general, la vaginitis es uno de los diez motivos de consulta más frecuentes, y en la práctica ginecológica representa entre el quince y el veinte por ciento de los casos que requieren consulta. Alrededor del setenta y cinco por ciento de todas las mujeres tendrán una infección vaginal fúngica al menos una vez en su vida, y entre el 40 y el 50% de esas infecciones serán recurrentes.

Dado la coyuntura actual en la cual estamos viviendo, la pandemia del COVID 19 ha ido cobrando miles de vidas en todo este tiempo desde que apareció esta enfermedad, no se puede dejar de lado a las infecciones por *Candida* spp. en gestantes, ya que repercute en la salud tanto de la gestante como del nuevo ser que trae en su vientre, por lo que se pone de manifiesto esta problemática.

Para Villacís et al. (2021) las infecciones fúngicas producidas por el género *Candida* son excesivamente comunes en mujeres de edad reproductiva, y constituyen un motivo de atención médica de salud, representando un 15-20% en consultas ginecológicas. Entre los azoles, el fluconazol es el que se utiliza con mayor frecuencia en los casos de candidiasis. Sin embargo, debido a la selección que tiene lugar cuando las especies que son resistentes al antifúngico que se administra se desarrollan más que otras especies que son sensibles, se ha producido el desarrollo de resistencia por parte de cepas de *C. albicans* y no-*albicans*. La epidemiología de las infecciones por *Candida* se ha alterado en los últimos años, y este cambio está relacionado con la aparición de nuevos medicamentos antifúngicos. Se ha producido un aumento del número de especies no-*albicans* que se encuentran en las infecciones fúngicas invasivas, hecho que se ha registrado en investigaciones realizadas tanto a nivel nacional como

internacional.

Por esta razón se hace este estudio con el objetivo de determinar el patrón de susceptibilidad antifúngica de candidiasis vulvovaginal en gestantes del Hospital Nacional Ramiro Prialé Prialé, EsSalud – Huancayo de noviembre 2022 a febrero del 2023.

1.1 Descripción y formulación del problema.

La candidiasis vulvovaginal en gestantes es un problema de salud pública ya que atañe a todas las mujeres de edad fértil y gestantes. La mayoría de gestantes padecen de ello por el desequilibrio hormonal que se da durante el embarazo, además produce partos prematuros, mortalidad infantil y las mujeres embarazadas pueden incluso contaminar a sus bebés hasta en un 65%, a lo que dará lugar a candidiasis neonatal invasiva (Tsega y Mekonnen, 2019). Además, hay una serie de factores que pueden aumentar la probabilidad de desarrollar infecciones vaginales. Entre ellos se incluyen tener hábitos de higiene genitoanal inadecuados, tener múltiples parejas sexuales, padecer diabetes, tener incontinencia urinaria o fecal, tener malformaciones congénitas, utilizar antibióticos con frecuencia, tener una inmunodeficiencia y estar embarazada (Rojas et al., 2016).

Después de la vaginosis bacteriana, la candidiasis vulvovaginal (CVV) es la segunda causa más frecuente de vaginitis en el mundo. Los países en desarrollo tienen una incidencia especialmente alta de CVV, que provoca bajas laborales. Se calcula que dos tercios de las mujeres padecerán al menos un episodio de CVV a lo largo de su vida, y entre el 40 – 50% experimentarán múltiples episodios (Briceño-Vega et al., 2017). Como factor de riesgo, el embarazo aumenta la sensibilidad de la vagina e incrementa significativamente la incidencia de infecciones, sobre todo en el último trimestre. Esto se debe principalmente a los elevados niveles de hormonas (estrógenos) y glucógeno en la vagina, que proporcionan una rica fuente de carbono que favorece el crecimiento de especies de *Candida* (Briceño et al., 2017). Por el

contrario “Después del parto, los niveles de hormonas cambian y las infecciones suelen desaparecer, ya que el medio vaginal no favorece el crecimiento de hongos” (Duque et al., 2009).

Aproximadamente el 5% de las mujeres experimentan candidiasis vulvovaginal recurrente (CVVR) tras interrumpir el tratamiento. La CVVR se define como la presencia de cuatro o más episodios en un período de un año. Esta afección es especialmente frustrante en los servicios de ginecología y obstetricia porque los tratamientos disponibles, incluidos los antifúngicos sistémicos como el ketoconazol o el fluconazol recomendados por el Centro de Enfermedades Infecciosas (CDC), no son completamente eficaces. Es importante señalar que estos antifúngicos no son el tratamiento preferido para las mujeres embarazadas, pero pueden utilizarse en determinadas situaciones de riesgo para prevenir posibles complicaciones en casos de colonización vaginal por *Candida* spp (Briceño et al., 2017).

Del mismo modo, se ha observado un cambio en el patrón etiológico de las infecciones por *Candida*: aunque *Candida albicans* sigue siendo la especie más prevalente, su prevalencia ha disminuido significativamente, lo que ha dado lugar a una proliferación de especies de *Candida* distintas de la *albicans*. Estas especies no *albicans*, que introducen nuevos patrones de susceptibilidad a los antifúngicos, plantean retos terapéuticos (Macalupú, 2018). En Etiopia, la incidencia de la candidiasis vaginal está en aumento notable debido a las especies de *Candida* resistentes a los antifúngicos utilizados habitualmente y a las infecciones recurrentes, las cuales son frecuentes y pueden tener graves consecuencias para la salud, como el síndrome de dolor vulvovaginal crónico; estos mismos autores señalan que la razón principal del aumento de las especies de *Candida* no *albicans*, como *C. glabrata*, *C. krusei* y *C. parapsilosis*, se debe al amplio uso de fármacos azólicos, revelando que la prevalencia de la candidiasis es alta en las mujeres de clase económica baja y analfabetas (Tsega y Mekonnen, 2019). Las infecciones fúngicas causadas por hongos multirresistentes o resistentes plantean un importante problema

de salud pública. Para ayudar a los clínicos a desarrollar tratamientos adecuados, debe analizarse con celeridad la información relativa a la sensibilidad de estos microorganismos a diversos antifúngicos. Lamentablemente, el desarrollo y la aplicación de las pruebas de sensibilidad a los antifúngicos van a la zaga de las pruebas antibacterianas, a pesar de que su diseño, precisión y reproducibilidad son comparables; estas últimas, sin embargo, requieren mucho esfuerzo y tiempo (Castro et al., 2019).

En el Hospital Nacional Ramiro Prialé Prialé actualmente no existe una vigilancia epidemiológica de la candidiasis vulvovaginal en gestantes, tampoco no son de notificación obligatoria, por lo que no hay un diagnóstico precoz donde se identifiquen las especies de *Candida*; donde actualmente la *Candida no albicans* es la que se está reportando en mayor cantidad con respecto a años anteriores y con una alta tasa de resistencia a los antifúngicos, por lo que el tratamiento es de forma empírica y de esa manera las gestantes no son tratadas con los antifúngicos adecuados poniendo en riesgo la salud del feto.

De ahí que el aumento de la prevalencia de infecciones causadas por especies de *Candida no - albicans*, junto con la aparición de resistencia a diversos antifúngicos, haya subrayado la importancia de realizar investigaciones de sensibilidad *in vitro* para ayudar a los clínicos en el diagnóstico de la candidiasis vaginal y el desarrollo de enfoques terapéuticos más eficaces. Estas investigaciones permiten correlacionar los datos de laboratorio con la evolución clínica de las pacientes afectadas por esta infección.

Problema General

¿Cuál es el patrón de susceptibilidad en *Candida* spp causal de vulvovaginitis en gestantes en un hospital de Huancayo, noviembre 2022 - febrero 2023?

Problemas Específicos

¿Cuál es la *Candida* spp patógenas causal de vulvovaginitis en gestantes en un hospital de

Huancayo, noviembre 2022 - febrero 2023?

¿Cuál será el patrón de susceptibilidad de los poliénicos frente a *Candida* spp causal de vulvovaginitis en gestantes en un hospital de Huancayo, noviembre 2022 - febrero 2023?

¿Cuál será el patrón de susceptibilidad de los azólicos frente a *Candida* spp causal de vulvovaginitis en gestantes en un hospital de Huancayo, noviembre 2022 - febrero 2023?

¿Cuál será el patrón de susceptibilidad de las equinocandinas frente a *Candida* spp causal de vulvovaginitis en gestantes en un hospital de Huancayo, noviembre 2022 - febrero 2023?

1.2 Antecedentes

1.2.1 Antecedentes Internacionales

Waikhom et al. (2020) en Ghana, realizaron una investigación cuyo objetivo fue determinar la prevalencia de la CVV, identificar las especies de *Candida* más recientes y frecuentes en las mujeres embarazadas y determinar el fármaco antifúngico de elección más eficaz para el tratamiento. Tomaron 176 muestras de hisopos vaginales de mujeres embarazadas consentidas que visitaron la clínica prenatal de febrero de 2018 a abril de 2018 fueron sometidas a frotis de Gram directo y cultivo para el aislamiento de *Candida*. Los aislados de *Candida* se identificaron utilizando una prueba de tubo germinativo y agar diferencial HiCrome *Candida*. A continuación, los aislados de *Candida* se sometieron a un método de difusión en disco utilizando fluconazol (25 µg), nistatina (100 unidades) y voriconazol (1 µg) en agar Mueller-Hinton suplementado con 2% (p/v) de glucosa y 0,5 µg/ml de colorante azul de metileno para determinar el patrón de susceptibilidad según las directrices del *Clinical Laboratory Standard Institute* (CLSI). La prevalencia de CVV entre los participantes de nuestro estudio fue del 30.7%. Se demostró que la prevalencia de *Candida albicans* (NAC) era del 74.1%, mientras que la prevalencia de *Candida albicans* era del 25.9%. *Candida albicans*, *Candida krusei* y *Candida parapsilosis* eran las siguientes especies más

prevalentes, seguidas de *Candida glabrata*, que tenía la prevalencia más alta. El 50.0, el 18.5 y el 3.7% de las especies de *Candida* eran sensibles al voriconazol, el fluconazol y la nistatina, respectivamente. Por otra parte, 37.0, 48.1 y 9.3% de las especies de *Candida* eran resistentes al voriconazol, el fluconazol y la nistatina, respectivamente. La mayoría de los aislados eran sensibles a los tres fármacos antifúngicos en función de la dosis, siendo el voriconazol el agente antifúngico más eficaz.

Ghaddar et al. (2020) en Líbano, realizaron una investigación cuyo estudio determinó la prevalencia de especies de *Candida* en mujeres embarazadas sintomáticas y evaluó el perfil de susceptibilidad antifúngica de las cepas aisladas de *Candida*, se estudió un total de 258 mujeres embarazadas con flujo vaginal entre las 35 y 37 semanas de gestación. Se identificaron los aislados de *Candida* hasta el nivel de especie y se evaluó la susceptibilidad antifúngica de *Candida albicans* al fluconazol (FCZ), la anfotericina B (AMB), el itraconazol (ICZ) y el voriconazol (VCZ) mediante la técnica E-test basada en agar. Los resultados mostraron que 100 de los aislados (o el 39%) eran positivos para especies de *Candida*. Se aislaron 42 casos de *Candida albicans*, 41 casos de *Candida glabrata* y un 17% de casos de *Candida krusei* en las mujeres. Aunque *Candida albicans* sólo se relacionó sustancialmente con la diabetes gestacional, *Candida krusei* y *Candida glabrata* mostraron tener relaciones favorables significativas con una variedad de problemas adicionales que podrían surgir durante el embarazo. Todos los aislados de *C. albicans* sometidos a pruebas de susceptibilidad a agentes antifúngicos resultaron ser sensibles a AMB, FCZ, ICZ y VCZ, respectivamente. Según los resultados de la presente investigación, la vulvovaginitis está causada por una alta prevalencia de cepas de *Candida albicans* y *Candida no albicans* entre las mujeres embarazadas de Beirut (Líbano). Para reducir la probabilidad de resultados desfavorables para el recién nacido o de dificultades durante el embarazo, se recomienda realizar un cribado prenatal de *Candida*.

Tsega y Mekonnen (2019) realizaron una investigación cuyo objetivo fue determinar la

prevalencia, los posibles factores de riesgo y el perfil de susceptibilidad antifúngica de las especies de *Candida* entre las mujeres embarazadas que acuden al hospital de referencia Debre Markos, en el noroeste de Etiopía, se realizó un estudio transversal de febrero a mayo de 2017. Se incluyó a un total de 384 mujeres embarazadas mediante una técnica de muestreo aleatorio sistemático. Se recogieron muestras vaginales, se inocularon en un medio de cultivo de *Candida* HiVeg (medio selectivo para *Candida*) y se incubaron a 37 °C durante 24 h. Las colonias se identificaron utilizando métodos microbiológicos estándar y se seleccionaron para su posterior identificación de las especies de *Candida* utilizando el agar diferencial HiCrome *Candida* y la prueba del tubo germinal. Se hicieron suspensiones de hongos y se ajustaron al 0.5% del estándar McFarland. Se utilizó la técnica de difusión en disco de Kirby-Bauer modificada para la susceptibilidad antifúngica. Los datos se introdujeron, se depuraron con la versión 7.1 de Ep info y se trasladaron a la versión 21 de Statistical Packages for Social Sciences (SPSS) para su análisis. Se realizaron estadísticas descriptivas y regresión logística. El valor de $p < 0,05$ con un intervalo de confianza del 95% se consideró estadísticamente significativo, llegando a la conclusión que la prevalencia de especies de *Candida* entre las mujeres embarazadas sintomáticas fue significativamente mayor que en las embarazadas asintomáticas. El grupo de edad entre 26 y 40 años se asoció significativamente con infección por *Candida*. La anfotericina B fue el fármaco antifúngico más sensible. Se detectó una alta tasa de especies de *Candida* resistentes a múltiples fármacos. Por lo tanto, las mujeres sintomáticas deben ser examinadas y tratadas de forma rutinaria.

Brandão et al. (2018) realizaron un trabajo de investigación, tuvieron como objetivo la identificación fenotípica y genotípica de levaduras recolectadas de pacientes con síntomas de candidiasis vulvovaginal recurrente (CVR) para estimar la prevalencia de *Candida* spp. entre las mujeres embarazadas y su susceptibilidad *in vitro* a los agentes antifúngicos, de 41 muestras, se identificaron fenotípicamente 19 levaduras como *Candida albicans* y una como *Candida*

glabrata, que se informa como la especie no *albicans* aislada con mayor frecuencia de vulvovaginitis. Se determinó la susceptibilidad a los agentes antifúngicos seleccionados (flucitosina, fluconazol, voriconazol, anfotericina B, caspofungina y micafungina) y la asociación entre los signos y síntomas relacionados con el paciente ayudó a la construcción de un perfil epidemiológico. Las pruebas de sensibilidad a los antifúngicos realizadas mediante un método automatizado mostraron que todas las cepas eran sensibles a los fármacos analizados, incluida la muestra de *C. glabrata* a pesar de su resistencia conocida o susceptibilidad dependiente de la dosis a los derivados azólicos. El diagnóstico de laboratorio de CVV es necesario antes de la administración del tratamiento, ya que solo el 48.78% de los pacientes tenían CVV, pero a todos se les prescribió terapia antifúngica. Se puede concluir que el diagnóstico laboratorial de la CVR es necesario antes de la administración del tratamiento, ya que sólo el 48.78% de los pacientes tenían CVR, pero a todos ellos se les prescribió terapia antifúngica.

Khan et al. (2018) realizaron una investigación cuyo objetivo fue evaluar la tasa de prevalencia de *Candida* spp. causante de CVR en mujeres embarazadas sintomáticas y su patrón de susceptibilidad a los antifúngicos. Este estudio se llevó a cabo en los hospitales de atención terciaria de Peshawar (Pakistán) durante el período del 1 de julio de 2016 al 31 de diciembre de 2016. El grupo de estudio incluyó a 450 mujeres embarazadas en el grupo de edad de 17 a 44 años con síntomas de flujo vaginal excesivo, dolor y prurito. En total, 108 mujeres embarazadas tuvieron cultivos positivos para *Candida*. Se llevaron a cabo pruebas de susceptibilidad antimicrobiana (AST) en las muestras contra varios azoles y antifúngicos del grupo F de los polienos. Tras realizar nuestra investigación, llegamos a la conclusión de que la incidencia de la CVR era elevada durante el segundo trimestre del embarazo. El tipo más común de *Candida albicans* que se identificó fue seguido de *Candida tropicalis* y *Candida krusei*. Según los resultados de las pruebas de susceptibilidad antifúngica, el fluconazol mostró

un nivel excepcionalmente alto de resistencia frente a las especies de *Candida* (62%), seguido del clotrimazol (59.3%) y la nistatina (58.3% y 58.3% respectivamente). Por otra parte, el voriconazol presentó la acción antibiótica más fuerte contra las especies de *Candida*, con una incidencia del 85.2%.

1.2.2 Antecedentes Nacionales

Bullón (2022) en junio de 2019, realizó un estudio descriptivo, prospectivo y transversal para determinar el perfil de sensibilidad antifúngica de *Candida* spp. aisladas de secreciones vaginales de pacientes ambulatorias en una clínica privada de Lima. Se recogieron 52 cepas de *Candida* spp. de las secreciones vaginales durante el periodo de estudio. Las muestras se cultivaron en agar dextrosa Sabouraud y los aislados obtenidos se identificaron mediante técnicas convencionales, incluida la producción de tubos germinales y el cultivo en medio CHROMagar™ *Candida*; para la confirmación de la especie y el análisis de sensibilidad a los antifúngicos se utilizó el sistema automatizado VITEK®2. Teniendo como resultado: *Candida albicans* mostró los siguientes perfiles de sensibilidad a los agentes antifúngicos: El 38% (19/50) de los aislados demostraron sensibilidad al fluconazol, el 52% (26/50) al voriconazol y el 100% a la anfotericina B. Se identificó una susceptibilidad dependiente de la dosis al fluconazol del 4% (2/50). Además, los organismos resistentes al voriconazol (48%), así como el 58% (29/50), mostraron resistencia al fluconazol. Se observó que la susceptibilidad de todos los aislados de *Candida glabrata* al fluconazol dependía de la dosis. Sobre la base de los resultados de esta investigación, *Candida albicans* aislada de secreciones vaginales mostró una susceptibilidad disminuida a los fármacos azólicos investigados, mientras que demostró una sensibilidad notable a la anfotericina B. Se ha demostrado que la susceptibilidad de las cepas de la especie no *albicans* (*C. glabrata*) depende totalmente de la dosis.

Herrerías y Cárdenas (2022) realizaron un estudio para determinar las especies de *Candida*, así como el perfil de resistencia a fluconazol y voriconazol. En el estudio se utilizaron

los aislamientos que fueron obtenidos de pacientes que llegaron al Laboratorio del Hospital Regional "Miguel Ángel Mariscal Llerena" del departamento de Ayacucho, Perú. Las muestras fueron almacenadas entre los meses de diciembre de 2017 y marzo de 2018. La investigación fue un estudio descriptivo transversal en el que se aislaron 110 cepas de *Candida* spp., se almacenaron durante cuatro meses y posteriormente se sometieron a procesamiento utilizando métodos estandarizados que han sido aprobados por el Instituto Nacional de Salud (INS) del Perú y el Ministerio de Salud (MINSA). Estos métodos se ajustan a las directrices del *Clinical Laboratory Standard Institute* (CLSI) para el diagnóstico de los agentes etiológicos de las micosis humanas y la sensibilidad a los antifúngicos. Tras realizar nuestra investigación, llegamos a la conclusión de que la incidencia de la CVR era elevada durante el segundo trimestre del embarazo. El tipo más común de *Candida albicans* que se identificó fue seguido de *Candida tropicalis* y *Candida krusei*. Según los resultados de las pruebas de susceptibilidad antifúngica, el fluconazol mostró un nivel excepcionalmente alto de resistencia frente a las especies de *Candida* (62%), seguido del clotrimazol (59.3%) y la nistatina (58.3% y 58.3% respectivamente). Por otra parte, el voriconazol presentó la acción antibiótica más fuerte contra las especies de *Candida*, con una incidencia del 85.2%. Es evidente que estas especies presentan niveles significativos de susceptibilidad a la administración de agentes farmacéuticos como el fluconazol y el voriconazol.

Chanco y Vega (2020) realizaron una investigación con el fin de investigar la sensibilidad de las cepas del género *Candida* al fluconazol y al voriconazol. Las cepas fueron aisladas de las secreciones vaginales de mujeres en edad reproductiva atendidas en un policlínico de categoría I-3 de Lima. La investigación se realizó mediante un diseño transversal no experimental, descriptivo y prospectivo. Se llevó a cabo mediante un método de muestreo de conveniencia no probabilístico, e incluyó 150 cepas que fueron aisladas durante los meses de octubre de 2017 y marzo de 2018. Tanto la identificación de las especies como la

susceptibilidad antifúngica se determinaron mediante la técnica estandarizada de difusión en disco de agar. Para corroborar la identificación de las especies se utilizaron ensayos específicos, incluyendo microbiología y bioquímica. Cuyos resultados fueron: *Candida albicans* constituyó la especie predominante, con 141 aislados (94.0%). La susceptibilidad de las especies de *Candida* al fluconazol se clasificó como sigue: 80.6% sensibles, 10.7% sensibles dependientes de la dosis y 8.7% resistentes. Entre estas, las cepas de *Candida albicans* y *Candida krusei* mostraron resistencia. La susceptibilidad al voriconazol en el género *Candida* fue la siguiente: El 88.7% de las cepas eran sensibles, el 7.3% eran sensibles de forma dependiente de la dosis y el 4.0% eran resistentes; la resistencia se limitaba a seis cepas de *Candida albicans*. Llegando a la conclusión de que las cepas de secreciones vaginales que se investigaron consisten en cinco especies diferentes: *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida glabrata*, *Candida krusei* y *Candida parapsilosis*. Estas cepas presentan un bajo nivel de resistencia a los antifúngicos que se investigaron, así como una considerable sensibilidad dependiente de la dosis. Las especies que no son *albicans* presentan un alto nivel de susceptibilidad a los antifúngicos.

1.3 Objetivos

Objetivo General.

Determinar el patrón de susceptibilidad en *Candida* spp causal de vulvovaginitis en gestantes en un hospital de Huancayo, noviembre 2022 - febrero 2023.

Objetivos Específicos.

1. Identificar la *Candida* spp. patógenas causal de vulvovaginitis en gestantes en un hospital de Huancayo, noviembre 2022 - febrero 2023.
2. Comprender el patrón de susceptibilidad de los poliénicos frente a *Candida* spp. causal de vulvovaginitis en gestantes en un hospital de Huancayo, noviembre 2022 - febrero 2023.
3. Comparar el patrón de susceptibilidad de los azoles frente a *Candida* spp. causal de

vulvovaginitis en gestantes en un hospital de Huancayo, noviembre 2022 - febrero 2023.

4. Reconocer el patrón de susceptibilidad de las equinocandinas frente a *Candida* spp. causal de vulvovaginitis en gestantes en un hospital de Huancayo, noviembre 2022 - febrero 2023.

1.4 Justificación

La vulvovaginitis es un proceso infeccioso que ocurren en el tracto genital femenino, específicamente en la vulva y vagina, y es causa de consulta ginecológica en gestantes, con frecuencia muy difícil de eliminar y las recurrencias son frecuentes, afectando directamente la gestación al elevar los números de abortos espontáneos, rotura prematura de membranas, bajo peso al nacer e infecciones posparto; considerándola como un problema no solo a nivel internacional sino local como en la provincia de Huancayo.

La resistencia de *Candida* spp a los antifúngicos es un problema de salud pública que actualmente está afectando a todo el mundo, por lo que es necesario realizar un programa de control de antifúngicos a nivel nacional, donde es necesario realizar una prueba de susceptibilidad a los antifúngicos de rutina a toda gestante que tenga un cultivo positivo para *Candida* spp durante su control prenatal, dándole el tratamiento con el antifúngico adecuado y no de forma empírica como se viene haciendo hasta la actualidad, poniendo en riesgo la salud de la madre y la vida del feto.

Se requiere realizar esta investigación porque es necesario saber la susceptibilidad que tienen los antifúngicos hacia los diferentes tipos de *Candida*, si bien es cierto existen estudios sobre el tema, pero no hay un estudio propio de la región, por lo que se hace importante realizar dicha investigación, para conocer la situación actual de los antifúngicos frente a *Candida*.

El empleo de hisopados vaginales para la toma de muestras en estudios de vigilancia es ampliamente conocido y aceptado; por lo que los aislamientos que se obtendrán serán

considerados para el diagnóstico y estudios epidemiológicos.

El producto de la presente investigación ayudará como guía para la implementación en el laboratorio de microbiología del Hospital Nacional Ramiro Prialé Prialé, de un protocolo de vigilancia epidemiológica. No obstante, con el resultado de la investigación se obtendrá la información necesaria que permita conocer, el patrón de susceptibilidad antifúngica de candidiasis vulvovaginal en gestantes del Hospital Nacional Ramiro Prialé Prialé, así como se podrá prever las medidas sanitarias para que las autoridades competentes puedan determinar las estrategias de control y evitar una emergencia epidemiológica en dicho hospital.

1.5 Hipótesis

No hay hipótesis porque es un estudio descriptivo.

II MARCO TEORICO

2.1 Bases teóricas sobre el tema de investigación.

2.1.1 *Microbiota Vaginal de Mujeres en Edad Reproductiva*

En el interior de la vagina se encuentran bacterias responsables de producir un estado fisiológico. Este estado es esencial para la salud reproductiva del huésped. La microbiota vaginal es una comunidad dinámica que se adapta a los numerosos estados hormonales que experimentan las mujeres a lo largo de su vida reproductiva. Esto se debe a que el microbiota vaginal siempre está cambiando. El ácido láctico se produce a partir de dos fuentes distintas: el epitelio vaginal, que debido a la difusión del flujo sanguíneo suministra glucosa y nutrientes vitales para el entorno vaginal; y la microbiota. La presencia de ácido láctico desempeña un papel importante, y su creación se origina a partir de estas dos fuentes (Amabebe y Anumba, 2018).

Cuando se necesita energía en forma de Adenosín Trifosfato o Trifosfato de Adenosina (ATP), el glucógeno de las células epiteliales vaginales se convierte en glucosa y luego en piruvato, y por último en ácido láctico, que se vierte en el lumen vaginal cuando el epitelio se descama. Esta síntesis de ácido láctico está controlada por los niveles de estrógenos en sangre, que favorecen la maduración y el depósito de ácido láctico en las células epiteliales vaginales. Los niveles de estrógeno también son responsables de la creación de insulina. Por lo tanto, la ecología vaginal se ve alterada como consecuencia de la fluctuación de estrógenos que se produce a lo largo de la vida de una mujer (Mossop et al., 2011).

2.1.2 *Microbioma Vaginal en el Embarazo*

Durante el embarazo la vagina es más susceptible a cualquier infección. Las tasas de colonización de la gestante por *Candida* spp. descritas en las publicaciones son siempre superiores a las de la mujer no embarazada. Según una revisión publicada recientemente hasta

un 28% de gestantes puede mostrar *Candida* spp. en el flujo vaginal. Como mecanismos patogénicos se han descrito el incremento del nivel estrogénico que da lugar a un aumento de contenido en glucógeno en el medio vaginal, una mayor adhesividad de las células epiteliales vaginales y una potenciación de la formación de micelios por la presencia de receptores específicos para estrógenos en el citosol de las levaduras. Asimismo, la reducción de la inmunidad local facilita la colonización de la vagina y la posterior infección (Cararach et al., 2013).

Por otra parte, debido a los cambios hormonales caracterizados por el aumento de estrógenos, junto con la supresión de la inmunidad celular, se asocia no solamente con altos índices de colonización, sino que también con altos índices de infección y recurrencias. El factor clave a considerar en la patogénesis de candidiasis vaginal, es que de ser un microorganismo comensal puede evolucionar a agente causal de vulvovaginitis, con cuadros excepcionales invasivos o diseminados, en cuyos casos sigue la misma vía de infección que cualquier otro microorganismo: colonización y adhesión de *C. albicans* a la piel o mucosa, penetración de la mucosa y barrera epitelial, infección local y diseminación. (Pradenas, 2014); después del parto, los niveles hormonales cambian y las infecciones suelen desaparecer, ya que el medio vaginal no favorece el crecimiento de hongos (Duque et al., 2009).

2.1.3 El pH Vaginal Durante el Embarazo

Durante la gestación, en la vagina tienen lugar transformaciones importantes desde el inicio de la gestación. Se produce un aumento de la vascularización vaginal, una mayor distensibilidad y un aumento del flujo vaginal, provocado especialmente por el aumento de las hormonas, que hace que adquiera un tono blanquecino, con poco olor, líquido y muy similar al que muchas mujeres tienen en el periodo premenstrual. Estos cambios favorecen que el pH vaginal se torne más ácido (Ferrerres, 2008).

Así, en un embarazo completamente normal y sin complicaciones, el pH vaginal a nivel del introito vaginal (2 a 3 cm de profundidad) es ≤ 4.4 . El valor del pH es más elevado en la zona superior de la vagina debido a la cercanía al canal cervical y la influencia de las secreciones vaginales. En esta zona se pueden medir valores de pH de 6.5, mientras que en la parte inferior de la vagina se considerarán anormales valores de pH >5 (Ferrerres, 2008).

2.1.4 Adherencia al Epitelio Vaginal e Inhibición de la Colonización por Organismos Indeseados.

2.1.4.1 De los receptores localizados en la superficie del epitelio, aún se sabe menos. Se ha observado que los lactobacilos aislados de la vagina reconocen específicamente la fibronectina, una glicoproteína que forma parte de la matriz extracelular. La unión de la fibronectina es más pronunciada en condiciones ácidas; así, los aislados que no se unen a pH neutro se unen a pH 4. Las implicaciones ecológicas de este hecho, junto con la limitada capacidad de unión de las cepas bacterianas intestinales anaerobias a esta macromolécula, son fácilmente evidentes. Los lactobacilos también pueden unirse directamente a los glicolípidos de las membranas celulares vaginales a través de un proceso mediado por cationes divalentes (Martín et al., 2008).

Como consecuencia de la asociación entre los lactobacilos y el epitelio vaginal, se desarrolla una biopelícula que sirve para defenderse de la colonización de microorganismos indeseables. La capacidad de los lactobacilos vaginales para formar coagregaciones con posibles patógenos amplifica este efecto. La mayoría de los aislados vaginales presentan autoagregación; sin embargo, esta característica se elimina al tratar las células con proteinasa K, lo que conduce a la hipótesis de que la generación de una proteína exocelular es responsable de este efecto. La capacidad de agregación también se observa en relación con otros microorganismos, entre ellos *Escherichia coli*, *Candida albicans* y *G. vaginalis*; esto se traduce en un efecto antimicrobiano excepcional, muy probablemente debido al hecho de que la eficacia de los productos microbiocidas producidos por los lactobacilos, como el ácido láctico

y el peróxido de hidrógeno, se ve potenciada gracias al estrecho contacto establecido (Martín et al., 2008).

2.1.5 Candidiasis Vulvovaginal

La infección conocida como candidiasis vulvovaginal está provocada por varias especies distintas pertenecientes a la clase *Candida*. La irritación vulvar y vaginal son las características distintivas de la micosis, que también se define por la presencia de una secreción blanca, a menudo grumosa, que cubre las paredes de la vulva y la zona vaginal, así como eritema y edema generalizados (Duque et al., 2009).

La candidiasis vulvovaginal (CVV) es una infección prevalente causada por especies de *Candida* que afecta aproximadamente al 75% de las mujeres sanas durante la edad fértil. *Candida* es un organismo comensal fúngico dimórfico de los tractos gastrointestinal y genitourinario donde varias especies de *Candida* colonizan en individuos sanos. Entre ellos, *C. albicans* es la causa más común de casos de CVV diagnosticados (80-90%). Se sabe que la CVV recurrente (CVVV, tres o más episodios de CVV por año) afecta a una población separada del 5-8% de mujeres menárquicas. Tanto la VVC aguda como la RVVC pueden atribuirse a factores exógenos que pueden modular las respuestas del huésped a *Candida* o pueden alterar directamente el crecimiento del organismo como consecuencia de cambios ambientales. Dichos factores exógenos incluyen alteraciones en los niveles de hormonas reproductivas debido al embarazo, uso de anticonceptivos con alto contenido de estrógenos o terapias de reemplazo hormonal, uso de antibióticos y diabetes no controlada. En la mayoría de los casos agudos de CVV, la enfermedad cede una vez que se eliminan estos factores predisponentes y / o se utiliza la terapia antifúngica. Sin embargo, para muchas mujeres que padecen RVVC, los episodios son idiopáticos y el tratamiento antifúngico no previene la recurrencia (Yano et al., 2012).

De hecho, durante el embarazo se alcanzan altas concentraciones de estrógenos, lo que

provoca un aumento de la cantidad de glucógeno presente en la vagina. Esto proporciona una fuente de carbono para *Candida albicans*, lo que a su vez favorece su germinación y adhesión a las células epiteliales vaginales, permitiéndole así penetrar en la pared vaginal. Además, las recidivas son más frecuentes en las mujeres embarazadas, y la respuesta de éstas al tratamiento es peor que la de las mujeres no embarazadas (Ferrerres, 2008).

Un entorno hiperestrogénico es uno de los elementos que actúa como promotor del proceso de adhesión. Este entorno aumenta la exposición de los complejos de glicoproteínas epiteliales que funcionan como receptores, lo que a su vez facilita que los hongos se adhieran a la superficie de las células epiteliales. La probabilidad de contraer este tipo de enfermedad aumenta entre las mujeres embarazadas y las que utilizan anticonceptivos orales que contienen dosis elevadas (Barrenetxea, 2002).

Un aspecto crucial a tener en cuenta en relación con la patogenia de la candidiasis vaginal es que puede pasar de ser un microorganismo comensal a un agente causal de vulvovaginitis. Aunque existen raros casos de formas invasivas o diseminadas, en tales casos, la patogenia es idéntica a la de otros microorganismos: colonización y adhesión de *Candida albicans* a la piel o la mucosa, penetración de la mucosa y la barrera epitelial, infección local y diseminación (Pradenas, 2014).

2.1.5.1 Receptores Tipo Toll (TLR). La afección conocida como vulvovaginitis candidiásica (CVV), provocada por *Candida albicans*, sigue siendo motivo de preocupación entre las mujeres en edad reproductiva y las embarazadas. No se comprende cuál es la función precisa de los TLR en la CVV; los numerosos estudios que se han publicado en la literatura se contradicen entre sí. Aunque se ha demostrado que los TLR 2-4 intervienen en la respuesta inmunitaria a las infecciones fúngicas, existen pruebas de que el TLR 2 es capaz de amortiguar la respuesta inmunológica a *Candida albicans* induciendo IL 10 y células T supresoras. Esta

información ha sido demostrada (Arcos et al., 2008).

2.1.6 Especies de Levaduras

2.1.6.1 Candida albicans. Además de ser el hongo patógeno humano más ampliamente investigado, se utiliza como organismo modelo para facilitar la investigación de hongos patógenos que presentan mayores dificultades experimentales. Funciona como un hongo oportunista dentro del ecosistema de todos los organismos vivos, regula los niveles de pH en las biopelículas y no está clasificado como agente cariogénico; sin embargo, habita en la cavidad bucal de los seres humanos (Cruz et al., 2017).

Diversos órganos y tejidos de individuos sanos están colonizados de forma asintomática por este hongo, incluidos los tractos gastrointestinal y genitourinario. Aunque está clasificado como hongo comensal, los individuos inmunodeprimidos pueden desarrollar infecciones mucosas y sistémicas debido a su potencial como patógeno oportunista. Se trata de un microorganismo aerobio que se reproduce asexualmente por gemación. La conversión de la forma de crecimiento de levadura a la forma de crecimiento hifal es crucial para el desarrollo de la patogenicidad del microorganismo. Las hifas proliferan exclusivamente durante la invasión de tejidos. Una multitud de estímulos ambientales pueden iniciar o impedir esta conversión. Por ejemplo, el microorganismo presenta crecimiento de levadura a niveles de pH inferiores a 6, pero crecimiento hifal a niveles de pH superiores a 7 (Cruz et al., 2017).

2.1.6.2 Candida glabrata. Cada vez se aíslan más muestras clínicas para investigar sus posibles efectos como agente de candidosis vaginal, micosis sistémica grave y candidemia en pacientes críticos, inmunodeprimidos y con neoplasias hematológicas o sólidas. Después de *Candida albicans*, *C. glabrata* es la especie más cultivada en mujeres con vaginitis y aumento del flujo; la frecuencia varía del 0,6% al 36%, con una frecuencia media del 15% al 20%. También se han documentado ciertos casos epidémicos clasificados como infecciones

nosocomiales en unidades de cuidados intensivos (UCI). Mediante el uso de 108 cepas de muestras ginecológicas, 138 cepas de unidades de cuidados intensivos neonatales y 71 cepas de unidades de cuidados intensivos de adultos, se descubrió *C. glabrata* en el 19.4% de las muestras vaginales (que se consideran infecciones comunitarias), en el 27.5% de las muestras de recién nacidos y en el 29.6% de las unidades de cuidados intensivos de adultos en una investigación realizada en Madrid en el año 2000 por Muriel y colaboradores. A diferencia de lo que ocurre con *C. glabrata* adquirida en la comunidad, nuestros datos establecen que la mayoría de los casos de *C. glabrata* se obtienen en centros sanitarios (Torres et al., 2015).

2.1.6.3 Candida krusei. Es una levadura ascomiceto diploide y dimórfica que suele presentarse en forma de pseudohifas o levaduras unicelulares. Su reproducción asexual se produce por gemación, y sus células son alargadas y se asemejan a granos de arroz (2.2-5.6 μm por 4.3-15.2 μm). Aunque se considera comensal en humanos y mucosas humanas, los pacientes inmunodeprimidos son susceptibles a infecciones potencialmente mortales causadas por este saprofito facultativo.

Candida krusei es una levadura que tiene el potencial de ser resistente a varios medicamentos debido a su resistencia inherente al fluconazol (con más del 97% de síntomas que demuestran resistencia), así como a su rápido desarrollo de resistencia a otros fármacos antifúngicos (Jamiu et al., 2020).

Candida krusei deriva su virulencia de varios mecanismos: la transición dimórfica de levadura a pseudohifa, que le permite invadir tejidos; el fenómeno "Switching", que implica la conversión espontánea de nuevos fenotipos alterados que mejoran su adaptación ambiental; su elevada hidrofobicidad, que facilita una mayor adhesión a la superficie; y enzimas que incluyen fosfolipasas y proteinasas. Sin embargo, la producción de exoenzimas es comparativamente infrecuente (Jamiu et al., 2020).

2.1.6.4 Candida parapsilosis. Como consecuencia de la *C. parapsilosis*, la vulvovaginitis es el tipo más frecuente de mucositis. Aunque la vaginosis bacteriana es la causa más frecuente de infección vaginal en las mujeres de Estados Unidos, la candidosis vaginal es la segunda causa más común de infección vaginal. *Candida albicans* está implicada entre el 85 y el 95 por ciento de los casos. Por otro lado, se ha producido un aumento reciente del número de casos de vulvovaginitis causados por otras especies de *Candida*, incluida *Candida parapsilosis*. Este aumento de casos se ha atribuido principalmente al uso de derivados azólicos sin las debidas precauciones (Treviño et al., 2012).

La importancia de *Candida parapsilosis* como patógeno vaginal y su relevancia como agente causal de la vulvovaginitis suelen considerarse poco claras. Esto era así especialmente en el pasado debido a que se trataba de una levadura comensal. Por otra parte, las cepas vaginopáticas se caracterizan por una mayor secreción de proteinasas aspárticas. Esto tiene una implicación clínica significativa porque estas enzimas tienen el potencial de comprometer la integridad normal de la vagina al hidrolizar la inmunoglobulina A de la mucosa, que es una de las barreras vaginales más eficaces contra la infección (Treviño et al., 2012).

2.1.6.5 Candida tropicalis. Los aspectos clínicos de las infecciones por *Cándida* pueden variar según el sitio del cuerpo afectado. La candidiasis oral, la candidiasis vulvovaginal (CVV) y la onicomycosis, son micosis superficiales causadas por este género, mientras que la candidiasis sistémica afecta la sangre y órganos profundos como los pulmones y el tracto gastrointestinal (Zuza et al., 2017).

La CVV es una infección de la vulva y la vagina causada por diferentes *Candida spp*; *C. tropicalis* se describe generalmente como la tercera especie de *Candida* más prevalente en CVV, precedida por *C. albicans* y *C. glabrata* en la mayoría de los estudios (Zuza et al., 2017).

Por otro lado, se dice que la pared celular de *C. albicans* y su interacción con las células

innatas no puede extrapolarse a *C. tropicalis*, *C. guilliermondii*, *C. krusei* y *C. auris*. Estas especies tienen diferencias en la composición de la pared celular y a excepción de *C. auris*, mostraron diferentes capacidades para estimular la producción de citoquinas por parte de las células mononucleares de sangre periférica (PBMC) humanas y de ser fagocitadas por macrófagos humanos derivados de monocitos (Navarro et al., 2019).

A. Tratamiento. Debe aplicarse un amplio plan de tratamiento para la candidiasis vulvovaginal (CVV) recurrente que se produce durante el embarazo. Debido a que las mujeres embarazadas tienen una reacción retardada y una mayor probabilidad de recurrencia, es imprescindible que reciban tratamiento en todo momento para evitar finalmente la afectación fetal en el canal del parto. Todas las terapias tópicas, a diferencia de los preparados orales o parenterales, pueden utilizarse durante el embarazo. Esto se debe a que tanto los preparados orales como los parenterales pueden tener efectos teratogénicos. En lo que respecta a los imidazoles tópicos, el clotrimazol al 1% es el medicamento más utilizado actualmente. Se sugiere que el periodo de tratamiento sea de entre una y dos semanas; no obstante, se ha demostrado que una única dosis de clotrimazol administrada antes del parto puede disminuir la colonización vaginal en un 10% y la infección neonatal en 1-2 % (Cararach et al., 2013).

2.1.7 Antifúngicos

2.1.7.1 Poliénicos. Existen cinco tipos diferentes de antifúngicos de polieno, que se clasifican en trienos, tetraenos, pentaenos, hexaenos y heptaenos. Estos antifúngicos de polieno comparten características químicas, pero sus espectros de absorción difieren en función del número de dobles enlaces conjugados presentes en su estructura. El número de dobles enlaces conjugados puede oscilar entre tres y siete. La estructura interna de estos compuestos está formada por un éster, al que acompaña un grupo carboxilo libre y una hexosa lateral que está unida a un grupo amino principal conocido como micosamina. Son insolubles en agua e inestables en presencia de luz y de soluciones ácidas o alcalinas. Tras evaluar el potencial

terapéutico de los polienos derivados de actinobacterias, se llegó a la conclusión de que sólo podía utilizarse un subconjunto de ellos. En la actualidad, los más utilizados son la nistatina y la natamicina, ambos pertenecientes al grupo de los tetraenos y aislados de cultivos de *Streptomyces noursei* y *Streptomyces natalensis*, respectivamente; también se utiliza ampliamente la anfotericina B, un heptaeno derivado de *Streptomyces nodosus* (Rivera et al., 2020).

A. Mecanismo de Acción. Los antifúngicos polienos ejercen sus efectos antifúngicos uniéndose al ergosterol, que es el mecanismo por el que actúan. Según los resultados de varias investigaciones, la afinidad de la anfotericina B por el ergosterol es diez veces superior a su afinidad por el colesterol. Esto indica que la anfotericina B tiene un cierto grado de selectividad por las membranas fúngicas. El ergosterol, además de desempeñar una función estructural para la membrana fúngica, es responsable de la regulación de diversos procesos fisiológicos. Estos procesos incluyen la fusión homotípica de vacuolas, la endocitosis y la señalización mediada por receptores de membrana (por ejemplo, receptores de feromonas). Para ello, se limita a unir la molécula de polieno al ergosterol, lo que inhibe actividades esenciales para el funcionamiento de las células fúngicas.

Esta interacción está mediada principalmente por la micosamina, que es un componente estructural que suele encontrarse en los polienos. Los análogos sintéticos de la natamicina deficientes en micosamina pierden su capacidad de unión al ergosterol y, en consecuencia, su acción citotóxica. También se ha demostrado que la anfotericina B y la nistatina, pero no la natamicina, tienen la capacidad de generar agujeros en la membrana fúngica, lo que afecta a la permeabilidad de la membrana. El grupo hidroxilo situado en el carbono 35 (C35) de la anfotericina B es esencial para la construcción de un canal iónico que atraviesa la bicapa lipídica. La formación de este canal puede evaluarse midiendo la cantidad de potasio que se libera. Sin embargo, es importante señalar que la modificación de la permeabilidad de la

membrana no es más que un mecanismo de daño secundario. Esto se debe a que la eliminación del C35 de la anfotericina B inhibe la formación del canal iónico sin afectar a su capacidad para unirse al ergosterol. Además, la actividad antifúngica del compuesto permanece inalterada, a pesar de que la concentración inhibitoria mínima aumenta de 0.5 μM a 3 μM . Por consiguiente, el proceso de permeabilización de la membrana es responsable de la mejora de la eficacia de la anfotericina B y la nistatina (Rivera et al., 2020).

2.1.7.2 Azólicos. Los azoles representan una categoría diversa de antifúngicos que comparten la característica de un anillo libre de imidazol acoplado por enlace carbono-nitrógeno a otros anillos aromáticos, según la cual existen diferencias en las características fisicoquímicas, la eficacia terapéutica y la toxicidad de los medicamentos. De acuerdo con el número de nitrógenos presentes en el anillo, los azoles pueden clasificarse en dos grupos distintos. El primer grupo está formado por los triazoles, que se caracterizan por la presencia de tres nitrógenos en el anillo principal. Estos triazoles incluyen el fluconazol, el itraconazol, el voriconazol, el posaconazol y el isavuconazol. El segundo grupo está formado por los imidazoles, que tienen dos nitrógenos en la estructura del anillo. El miconazol, el ketoconazol y el clotrimazol son ejemplos de imidazoles (Nocua et al., 2020).

A. Mecanismo de Acción. El control de la permeabilidad y la armadura que lo protege de los cambios osmóticos lo proporciona la pared celular fúngica, que también es responsable de conferirle el rasgo de plasticidad. Son los esteroides que componen esta pared los responsables de su integridad. Uno de estos esteroides es el ergosterol, que es el principal componente lipídico. El ergosterol potencia la actividad de la quitina sintetasa, responsable del desarrollo y la división de las células fúngicas. Los azoles triazoles tienen la capacidad de inhibir la 14α -esterol-desmetilasa dependiente del citocromo P-450, responsable de la unión de los precursores del ergosterol. Esto conduce a la acumulación de estas moléculas precursoras, incluidas las 14α -metiladas (lanosterol, 4,14-dimetil-zimosterol y 24-metilen-

dihidrolanosterol). En última instancia, esto da lugar a la formación de una membrana plasmática fúngica que sufre una alteración estructural y funcional (Nocua et al., 2020).

2.1.7.3 Equinocandinas. Son una categoría de lipopéptidos semisintéticos que se producen por la fermentación de una variedad de hongos. Estos lipopéptidos tienen una composición peculiar de aminoácidos debido a la presencia de dihidroxi-ornitina, 4-hidroxi-prolina, dihidroxi-homotirosina y 3-hidroxi-4-metilprolina en su estructura. Las especies responsables de la producción de equinocandinas son las siguientes: la micafungina procede del *Coleophoma empedri*, la anidulafungina se obtiene del *Aspergillus nidulans* y la caspofungina se produce a partir del *Glarea lozoyensis* (Cortés y Russi, 2011).

A. Mecanismo de Acción. La pared celular de un organismo fúngico está formada por proteínas y polisacáridos como el glucano, el manano y la quitina. Estos componentes proporcionan a la célula una estructura dura y la protegen de las fluctuaciones osmóticas. La producción de D-glucano se ve inhibida y afectada por las equinocandinas de forma no competitiva. El D-glucano es el polisacárido estructural más importante de la célula y representa entre el 50 y el 60% del peso seco de la membrana. A través de su estructura, la β -(1,3) d-glucano sintetasa es responsable de su desarrollo. Esta enzima tiene dos subunidades, Rho1p y Fskp, que son responsables de las funciones catalítica y reguladora, respectivamente. Para polimerizar la uridina difosfato glucosa en fibras de glucano y exportar el polímero a través de la membrana, la subunidad activadora Fskp tiene actividad guanosina trifosfatasa. Esta actividad le permite activar la subunidad catalítica, que a su vez provoca la exportación del polímero. Las equinocandinas actúan bloqueando el sitio de unión de Fskp1. Esto conduce a la lisis de la célula, provocada por la hinchazón tanto de la célula como de la membrana. Una de las ventajas de esta técnica es que no incluye D-glucano, lo que significa que los efectos nocivos no son tan graves como lo serían de otro modo (Cortés y Russi, 2011).

2.1.8 **Diagnostico Laboratorial**

A pesar de su limitada sensibilidad y especificidad, la observación de estructuras fúngicas (hifas, pseudohifas y blastoconidias) en muestras biológicas obtenidas de pacientes infectados y su posterior cultivo para aislar e identificar el agente causal siguen siendo los métodos de referencia en el diagnóstico micológico. Esto contrasta con los progresos realizados en el desarrollo de técnicas rápidas que permiten identificar directamente el agente etiológico a partir de muestras clínicas (Tangarife et al., 2015).

2.1.8.1 Métodos para Aislar e Identificar Especies de Cándidas

- A. Tubo Germinativo.** La prueba del tubo germinal se utiliza para determinar las especies de levaduras presentes en los cultivos que han dado positivo. En esta prueba, la muestra se coloca en 0.5 a 1 ml de suero humano o de conejo y luego se incuba a una temperatura de 35 a 37 °C durante un periodo de tres horas. Tras este periodo de tiempo, se estudia al microscopio y se considera positiva si se detectan tubos germinales, lo que indica que se trata de *Candida albicans* o *Candida dubliniensis*. En cambio, se considera negativa si no se encuentran tubos germinativos, lo que sugiere que se trata de otra especie de *Candida* (Arango y Moreno, 2012).
- B. Métodos automatizados.** Además de los métodos de referencia descritos anteriormente, existen productos comercialmente disponibles para las pruebas de susceptibilidad a los antifúngicos.
- C. Paneles de levadura Vitek 2.** El panel de susceptibilidad de la levadura Vitek 2 es un enfoque automatizado de AFST que utiliza lecturas espectrofotométricas para determinar un valor de MIC para especies de *Candida* clínicamente relevantes. Las tarjetas contienen pocillos con concentraciones secas de fármacos antifúngicos en

medio. Una vez que el aislado se ajusta a una concentración estandarizada en solución salina, se utiliza para rehidratar los pocillos del fármaco y la tarjeta se coloca en un lector de tarjetas/incubadora Vitek 2. El crecimiento dentro de cada pozo se monitorea hasta 36 h (un promedio de 12 a 14 hrs) mediante un escáner óptico y se genera un informe que contiene un valor MIC junto con la categoría interpretativa para cada antifúngico en la tarjeta (Berkow et al., 2020).

2.1.9 Pruebas de Susceptibilidad a los Antifúngicos

El objetivo principal de las pruebas de sensibilidad *in vitro* es identificar aislados resistentes dentro de la población sensible o identificar el desarrollo de resistencia durante el tratamiento e identificar estos aislados resistentes. Para lograr estos objetivos es necesario disponer de puntos de corte clínicos para la interpretación de sus datos y de metodologías para la investigación de sensibilidades repetibles. El Comité de Normas Clínicas y de Laboratorio (CLSI) y el Comité Europeo de Pruebas de Susceptibilidad a los Antimicrobianos (EUCAST) han creado procedimientos de referencia que son repetibles, a pesar de ser arduos. Estos métodos se utilizan para determinar la susceptibilidad antifúngica de levaduras y hongos filamentosos (Castro et al., 2019).

Los laboratorios de microbiología clínica suelen realizar pruebas de susceptibilidad a los antimicóticos (AFST) como una herramienta para ayudar en la selección del agente antifúngico óptimo. Por definición, proporciona una medida *in vitro* de susceptibilidad y resistencia al determinar la concentración de fármaco necesaria para inhibir un organismo en un grado específico, denominado concentración mínima inhibitoria (CIM). Idealmente, entonces se puede hacer una predicción confiable en cuanto al resultado del paciente en relación con la terapia (Berkow et al., 2020).

En la mayoría de los laboratorios de microbiología clínica donde se dispone de AFST,

se realiza principalmente para levaduras, aunque a veces se dispone de pruebas de susceptibilidad para mohos, que se realizan con menos frecuencia en el trabajo de laboratorio clínico de rutina. El fármaco antimicótico de elección para algunos patógenos puede asumirse empíricamente mediante la identificación adecuada del patógeno y a menos que falle clínicamente, puede no requerir pruebas de susceptibilidad. Además, para patógenos fúngicos sin criterios de interpretación establecidos (ya sea un punto de corte o un valor de corte epidemiológico), se puede obtener un valor de CIM pero puede no tener una interpretación clínica clara (Berkow et al., 2020).

El mayor valor en AFST se obtiene cuando la infección fúngica es invasiva, cuando se sospecha resistencia adquirida a los medicamentos o cuando el tratamiento del paciente está fallando inesperadamente. Para cada uno de estos escenarios, conocer el patrón de susceptibilidad *in vitro* informaría al médico a la hora de realizar cambios o elecciones terapéuticas. Estas indicaciones para las pruebas de rutina se han definido solo para algunas especies de *Candida*; la validez y el beneficio potencial de la AFST de rutina para otros patógenos fúngicos clínicamente significativos aún no se han caracterizado ampliamente (Berkow et al., 2020).

Las pruebas de susceptibilidad a los antimicóticos pueden ser beneficiosas más allá de la selección de un agente antimicótico para la terapia de pacientes individuales. Las tasas de farmacoresistencia que se obtienen de los datos AFST son valiosas tanto a pequeña escala (institucional) como a gran escala (regional/internacional/continental) (Berkow et al., 2020).

Hay dos estándares aceptados para las pruebas de microdilución en caldo de laboratorio clínico: los establecidos por el CLSI y los establecidos por EUCAST. Ambas organizaciones usan el mismo medio, aunque con diferentes concentraciones de glucosa, y usan los mismos criterios para definir el punto final del ensayo. Actualmente, también utilizan criterios similares

para desarrollar puntos de corte clínicos y, por lo tanto, interpretaciones para la resistencia y/o susceptibilidad a los antifúngicos, que finalmente producen resultados similares (Berkow et al., 2020).

2.1.10 Métodos de Referencia para Determinar la Sensibilidad in Vitro de Levaduras.

La técnica de microdilución en caldo para levaduras (documentos M27-A4, M60, M57 y M59) y el método de difusión en agar para levaduras (documentos M44-A2 y M60) son los dos procedimientos estandarizados por el CLSI para evaluar la sensibilidad a los antifúngicos.

El EUCAST también ha estandarizado un método de microdilución para levaduras (documento E.DEF 7.3.1).

Los métodos CLSI y EUCAST son comparables; sin embargo, existen algunas diferencias metodológicas entre ellos. Estas diferencias incluyen la concentración de glucosa del medio de cultivo, la forma del fondo de la microplaca, el inóculo (que es mayor en el caso del EUCAST), el tipo de lectura y el tiempo de incubación de la muestra. A pesar de estas diferencias, con ambos métodos se obtienen los mismos resultados (Castro et al., 2019).

Dado que cada variable (medio de cultivo, incubación, inóculo, etc.) tiene el potencial de cambiar los resultados, es vital incluir una cepa de control de calidad para verificar la validez del ensayo. Es crucial ejecutar las pruebas de sensibilidad de manera que se ajusten exactamente a los protocolos. Además, a pesar de que ya existen métodos estandarizados de difusión en placa CLSI para levaduras que son menos costosos y más fáciles de llevar a cabo, siempre se recomienda confirmar un aislado resistente por el método de difusión utilizando el método de dilución estandarizado (CLSI o EUCAST) cuando se enfrenta a un aislado que es resistente por el método de difusión. Los métodos de dilución estandarizados son demasiado laboriosos para ser utilizados en la práctica diaria de laboratorio (Castro et al., 2019).

2.1.11 Resistencia Antifúngica

A lo largo de los últimos años, se han encontrado cada vez con mayor frecuencia cepas de levaduras que presentan una sensibilidad reducida a los antifúngicos o resistencia a los mismos. La resistencia *in vitro* a los antifúngicos es el resultado primario de un bajo nivel de fármaco en el tejido y/o la sangre, que puede estar causado por interacciones entre fármacos o por una inmunosupresión grave del paciente. La resistencia clínica, por otra parte, es consecuencia de un bajo nivel de fármaco en el tejido y/o la sangre. Uno de los principales tipos de resistencia *in vitro* es aquel en el que la levadura es intrínsecamente resistente al fármaco. El ejemplo más destacado de este tipo de resistencia es la resistencia intrínseca de *Candida krusei* al fluconazol. También existe la posibilidad de resistencia secundaria, que se produce cuando las cepas susceptibles de los organismos se vuelven resistentes al fármaco antifúngico como resultado de una exposición anterior al agente. En el pasado, este tipo particular de resistencia era poco común; sin embargo, ahora es el tipo más común de resistencia, y se detecta sobre todo en cepas de *C. glabrata*. Aunque existe un acuerdo general en que la resistencia a los antifúngicos depende de la interacción entre el huésped, el medicamento y el hongo, es importante señalar que las características del paciente suelen ser las más importantes a la hora de explicar la resistencia (Silva et al., 2002).

Durante un tiempo considerable, los compuestos antifúngicos fueron limitados y no parecían tener especial éxito en el tratamiento de las micosis superficiales. Los únicos compuestos antifúngicos accesibles eran la griseofulvina y la nistatina. A partir de mediados del siglo pasado, la comercialización de la anfotericina B permitió avances sustanciales en el tratamiento de las micosis sistémicas, a pesar de que era venenosa. Como resultado del desarrollo de azoles tópicos como el miconazol y el clotrimazol, así como de azoles sistémicos como el ketoconazol, el itraconazol, el fluconazol y el voriconazol, el tratamiento de las micosis superficiales y sistémicas se hizo más sencillo, lo que condujo a un aumento de la probabilidad de curación de estas infecciones (Manzano et al., 2008).

Sin embargo, como consecuencia de la epidemia del SIDA, así como del uso indiscriminado de medicamentos esteroideos, cirugías y trasplantes, varios investigadores han observado la aparición de casos de fallos en el tratamiento antifúngico a una serie de sustancias químicas, como el ketoconazol, el fluconazol e incluso la anfotericina B (Manzano et al., 2008).

Es posible predecir si la medicación antifúngica tendrá éxito o no identificando aislados resistentes mediante el uso de pruebas de sensibilidad *in vitro*, que tienen aplicaciones terapéuticas. A pesar de que se ha establecido que la resistencia *in vitro* puede predecir ocasionalmente el fracaso terapéutico, hay variables adicionales que son intrínsecas al paciente (como el estado inmunológico, la enfermedad subyacente, etc.) y al medicamento antifúngico (como la dosis administrada y el tiempo necesario para iniciar la terapia) que tienen un impacto significativo (Castro et al., 2019).

III MÉTODO

3.1 Tipo de Investigación

El presente estudio es de enfoque cuantitativo y de secuencia transversal (Hernández et al., 2014), según su finalidad es básica (Calderón, 2015) y de ocurrencia prospectiva (Dagnino, 2014).

3.1.1 Diseño de Investigación

El presente estudio es de nivel descriptivo y diseño no experimental (Hernández et al., 2014).

3.2 Ámbito Temporal y Espacial.

El estudio se enfocó en conocer el patrón de susceptibilidad en *Candida* spp causal de vulvovaginitis en gestantes en un hospital de Huancayo, noviembre 2022 - febrero 2023.

3.3 Variables

Variables independientes:

- Prueba de susceptibilidad a polienos.
- Prueba de susceptibilidad a azoles.
- Prueba de susceptibilidad a los equinocandinas.

Variables dependientes:

- Patrón de susceptibilidad antifúngica en gestantes.

Operacionalización de variables

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	DIMENSIONES	INDICADORES	ESCALA
Patrón de susceptibilidad en <i>Candida</i> spp causal de vulvovaginitis	El patrón de susceptibilidad se ha convertido en herramientas esenciales para identificar la resistencia a los antifúngicos, conocer la epidemiología local y global de la enfermedad y orientar el tratamiento de las enfermedades fúngicas. (Hadrich y Ayadi, 2018)	Es el modelo de los antifúngicos que se tiene para conocer la susceptibilidad que tiene a los antifúngicos en gestantes.	Especies fúngicas	<i>C. albicans</i>	Nominal
				<i>C. tropicalis</i>	
				<i>C. krusei</i>	
				<i>C. parapslosis</i>	
Patrón de susceptibilidad en <i>Candida</i> spp causal de vulvovaginitis	La actividad in vitro de las equinocandinas frente a los diversos tipos de hongos es muy variada. Su eficacia frente a especies del género <i>Candida</i> es elevada.(Borrell, 2016)	La prueba de susceptibilidad a equinocandinas es un método de laboratorio que se utiliza para determinar la sensibilidad de los hongos a los medicamentos antifúngicos conocidos como equinocandinas.	Prueba de susceptibilidad de las equinocandinas frente a <i>Candida</i> spp..	Casporfungina	Nominal
				Micafungina	
				Anfotericina B.	
Patrón de susceptibilidad en <i>Candida</i> spp causal de vulvovaginitis	Las pruebas de susceptibilidad a los hongos contra antifúngicos pueden especificar la respuesta clínica, predecir el fracaso del tratamiento y desarrollar antibiogramas locales, ayudando en la selección empírica de antifúngicos poliénicos.(Khan et al., 2018)	La prueba de susceptibilidad a poliénicos es una prueba de laboratorio que se utiliza para determinar la sensibilidad de un hongo a los antifúngicos poliénicos.	Prueba de susceptibilidad de los polienos frente a <i>Candida</i> spp.	Fluconazol	Nominal
				Voriconazol	

3.4 Población y Muestra

La población estuvo comprendida por todas las gestantes que acudieron al Hospital Nacional Ramiro Prialé Prialé durante los meses de noviembre 2022 a febrero 2023, que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión.

3.4.1 Criterios de Inclusión

- Gestante con flujo vaginal excesivo, dolor y prurito.
- Gestante del primer, segundo y tercer trimestre de gestación.
- Gestantes sin tratamientos previos con antifúngicos.
- Gestantes primigestas y multíparas.
- Pacientes que autorizaron ser parte del estudio y firmaron el consentimiento informado.

3.4.2 Criterios de Exclusión.

- Gestante sin flujo vaginal excesivo, ni dolor y ni prurito.
- Gestantes con tratamientos previos con antifúngicos.
- Gestación con medicación tópica
- Gestantes con diagnóstico de VVC o diagnóstico de diabetes mellitus gestacional o cualquier tipo de inmunodeficiencia.

3.4.3 Muestra

La muestra estuvo comprendida por las gestantes atendidas durante los meses de noviembre del 2022 a febrero del 2023, recolectándose muestras de flujo vaginal de 120 gestantes atendidos por consulta externa y hospitalización del Servicio de Ginecología del Hospital Nacional Ramiro Prialé Prialé.

3.5 Instrumentos

El instrumento que se utilizó para recoger la información fue una ficha de recolección de datos de la gestante (Anexo N°1) y una ficha de recolección de datos del laboratorio de microbiología (Anexo N° 2), la selección de las variables incluidas en la ficha de recolección de datos se hizo teniendo en cuenta los objetivos de la investigación, donde cada ítem pretende ser claras y concisas para aumentar la fiabilidad del instrumento.

3.6 Procedimientos

3.6.1 Toma de Muestra

La toma de muestra de hisopado vaginal que se realizó a las gestantes que llegaron atenderse al hospital Nacional Ramiro Prialé Prialé, tanto de los servicios de consultorios como el de hospitalización, estuvo a cargo del investigador con el consentimiento del médico gineco obstetra y de la obstetra de turno.

3.6.2 Transporte de la Muestra

Las muestras fueron transportadas a temperatura ambiente, en solución salina fisiológica, las cuales se procesaron dentro las 24 horas.

3.6.3 Aislamiento e identificación de *Candida*.

Para la siembra primaria se utilizó el hisopo y se sembró en el agar Sabouraud y adicionalmente en medio cromogénico para la identificación de *Candida*, luego se colocó los medios en la incubadora a 37 °C por 72 hrs.

Se identificaron colonias cremosas, de color blanco amarillento, lustrosas, ligeramente elevadas y con bordes bien definidos. En el examen microscópico se observaron células redondas u ovals con un diámetro que oscilaba entre tres y siete micras. Estas células se reproducen mediante blastoconidios y forman pseudomicelios en la mayoría de las especies. Para realizar pruebas fisiológicas de identificación, como el tubo germinal, que se utiliza para

identificar las especies *Candida albicans* de las no *albicans*, se hizo una suspensión de la colonia en 0,5 mililitros de suero humano fresco. A continuación, esta suspensión se incubó a una temperatura de 35 grados centígrados durante un período de dos horas. La presencia de pigmento verde en el agar cromogénico y un resultado positivo en la prueba del tubo germinal son dos de los criterios que determinarán si una levadura se llama *Candida albicans* o no. Aquellos aislados para los que el método antes mencionado no sea capaz de detectar la especie se identificarán mediante el método de microdilución (VITEK 2 COMPACT), de acuerdo con los parámetros proporcionados por el fabricante.

Durante la evaluación de las placas de cultivo, se realizó una lectura a las 24 horas y a las 48 horas hasta que se detectó la formación de pequeñas colonias blancas o transparentes en las placas de agar Sabouraud. Además, se realizaron pruebas adicionales para determinar la presencia del género *Candida*. En el medio CHROMagar *Candida*, se hizo el aislamiento e identificación presuntiva de levaduras y la diferenciación de las especies de *Candida*, mediante los colores que presentan en el medio que a continuación se detallan:

Microorganismo	Aspecto de las colonias
<i>Candida albicans</i>	Colonias verdes claro.
<i>Candida krusei</i>	Colonias de color rosado.
<i>Candida tropicalis</i>	Colonias de color gris azulado, con o sin halo de color violeta.
<i>Candida glabrata</i>	Color lila.

Fuente: Inserto de Chromagar *Candida* médium

3.6.4 Sensibilidad

La prueba de sensibilidad de las levaduras que se obtuvieron de las muestras de las gestantes se hizo a través del método de microdilución con el equipo del VITEK 2 COMPACT, siguiendo las especificaciones del fabricante, el cual nos dio la susceptibilidad de los

antifúngicos: fluconazol, voriconazol, caspofungina, micafungina y anfotericina B.

3.7 Análisis de Datos

Tras la ejecución del programa (que consistió en vaciar la variable de la matriz de datos), se examinaron los datos y se evaluó la variable. La aplicación estadística que se utilizó fue el SPSS versión 26, y para la construcción de los gráficos se utilizó la hoja de cálculo Excel 2013. Las variables y las dimensiones de las variables se utilizaron en un análisis estadístico descriptivo que se llevó a cabo. La interpretación de la Sensibilidad (S) Intermedia (I) Resistente (R) se realizó de acuerdo con los procedimientos sugeridos por el CLSI, documento M100S.

3.8 Consideraciones Éticas.

De acuerdo a las leyes vigentes en la Universidad Nacional Federico Villarreal, administradas por el Comité de Ética Institucional, se exige la presentación de un consentimiento informado previo a la realización del trabajo, así como la aplicación del mismo previo a la obtención de la muestra.

Esta tesis se desarrolló porque es una obligación ética y deontológica del tecnólogo médico desarrollar trabajos de investigación (título X, artículo 50 del código de ética del tecnólogo médico), con el objetivo de crear, mejorar o modificar la salud de la población. Para cumplir con esta obligación, se garantizará que la recogida y uso de los datos obtenidos se utilizarán de forma anónima y con fines académicos y de investigación. En el transcurso del proyecto se tendrán en cuenta las siguientes consideraciones éticas:

- El peligro. Al tratarse de muestras recogidas por profesionales expertos, no existe la posibilidad de contraer enfermedades ni de sufrir lesiones corporales.
- Beneficencia. Los hallazgos que se obtengan de la presente actividad de estudio tendrán como objetivo apoyar los intereses legítimos de las poblaciones que se investigan minimizando la

cantidad de daño que se cause.

- No maleficencia: Esta estrategia incluirá evitar causar daños injustificados a la población investigada.
- Confidencialidad: Tanto la información que se incluya en el expediente como los resultados que se obtengan se mantendrán en secreto.
- Adicionalmente, se solicitó autorización al consejo institucional de ética en investigación de la red asistencial Junín para obtener los datos pertinentes del Hospital Nacional Ramiro Prialé Prialé, EsSalud - Huancayo. Esta información se encuentra en el anexo B.

IV RESULTADOS

De las 120 muestras de hisopados vaginales evaluadas, se aislaron 36 cultivos positivos para *Candida albicans* y *Candida glabrata*, siendo la más frecuente *Candida albicans* con un 75% y *Candida glabrata* un 25%, como se puede observar en la tabla 1.

Tabla 1

Candida spp Responsables por los Cuadros de Candidiasis Vulvovaginal en Gestantes.

	Frecuencia	(%)
<i>Candida albicans</i>	27	75 (%)
<i>Candida glabrata</i>	9	25 (%)
Total	36	100 (%)

De los 36 cultivos que se aislaron, se sometieron a un patrón de susceptibilidad a polienos, en el caso de anfotericina B, se encontró para *C. albicans* una resistencia de 25.9% y una sensibilidad del 74.1%, mientras que para *C. glabrata* una resistencia de 11.1% y una sensibilidad del 88.9%, lo cual se puede apreciar en la tabla 2.

Tabla 2

Patrón de Susceptibilidad Antifúngica de Candida spp. a los Polienos.

	Anfotericina B		Total
	Sensible	Resistente	
<i>Candida albicans</i>	20 74.10%	7 25.90%	27 100.00%
<i>Candida glabrata</i>	8 88.90%	1 11.10%	9 100.00%
Total	28 77.80%	8 22.20%	36 100.00%

De los 36 cultivos aislados, fueron sometidos al patrón de susceptibilidad ante los azoles, encontrándose una resistencia al fluconazol, por *C. albicans* del 3.7% y una sensibilidad

del 96.3%; y para *C. glabrata* una resistencia del 100%; mientras que ante voriconazol, la resistencia para *C. albicans* fue de 11.1%, con una reacción intermedia de 11.1% y una sensibilidad del 77.8%; y para *C. glabrata* una resistencia de 11.1% y una sensibilidad del 88.9%, lo cual se puede apreciar en la tabla 3.

Tabla 3

Patrón de Susceptibilidad Antifúngica de Candida spp. a los Azoles.

	Fluconazol		Voriconazol			Total
	Sensible	Resistente	Sensible	Intermedio	Resistente	
<i>Candida albicans</i>	26 96.30%	1 3.70%	21 77.80%	3 11.10%	3 11.10%	27 100.00%
<i>Candida glabrata</i>	0 0.00%	9 100.00%	8 88.90%	0 0.00%	1 11.10%	9 100.00%
Total	26 72.20%	10 27.80%	29 80.60%	3 8.30%	4 11.10%	36 100.00%

De los 36 cultivos aislados, fueron sometidas al patrón de susceptibilidad a las equinocandinas, en el caso de caspofungina, se encontró para *C. albicans* una resistencia del 3.7%, con una reacción intermedia del 29.6% y una sensibilidad del 66.7%, para *C. glabrata* una resistencia del 66.7%, una reacción intermedia de 22.2% y una sensibilidad del 11.1%; mientras que ante micafungina, se encontró para *C. albicans* una resistencia del 3.7%, una reacción intermedia del 7.4% y una sensibilidad del 88.9%, para *C. glabrata* se encontró una resistencia de 22.2%, una reacción intermedia del 11.1% y una sensibilidad del 66.7%, lo cual se puede apreciar en la tabla 4.

Tabla 4*Patrón de Susceptibilidad Antifúngica de Candida spp. a las Equinocandinas.*

	Caspofungina			Micafungina			Total
	Sensible	Intermedio	Resistente	Sensible	Intermedio	Resistente	
<i>Candida albicans</i>	18 66.7%	8 29.6%	1 3.7%	24 88.9%	2 7.4%	1 3.7%	27 100%
<i>Candida glabrata</i>	1 11.1%	2 22.2%	6 66.7%	6 66.7%	1 11.1%	2 22.2%	9 100%
Total	19 52.8%	10 27.8%	7 19.4%	30 83.3%	3 8.3%	3 8.3%	36 100%

Es importante señalar que se pudo evaluar las cepas mencionadas ante fluorocitosina, un antifúngico perteneciente a la clase de las pirimidinas, teniendo como resultado para *C. albicans* una sensibilidad del 96.3% y una reacción intermedia de 3.7%; mientras que para *C. glabrata* se dio una sensibilidad del 100%, cabe aclarar que no hubo resistencia a este antifúngico, dado que este no es utilizado en monoterapia actualmente.

V DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Actualmente, en el Hospital Nacional Ramiro Prialé, no se realizan cultivos de vigilancia, ya que no es un procedimiento estandarizado; gracias a las coordinaciones que hemos realizado para la toma de muestra de secreción vaginal en gestantes hemos podido obtener información para este estudio. Por otro lado, el incremento de la candidiasis vulvovaginal cada vez ha sido mayor, no solo de *Candida albicans* sino de otros tipos de *Candida no albicans*, por lo que no hay un tratamiento adecuado para estos microorganismos, conllevándolos a tener un patrón de susceptibilidad de resistencia a los diferentes antifúngicos que existen hoy en el mercado.

Fue imprescindible establecer comunicación con el personal de obstetricia y ginecología de guardia para saber qué pacientes habían sido admitidas de acuerdo con los criterios de selección antes mencionados. Además, esta comunicación fue crucial para obtener las firmas requeridas en los formularios de consentimiento informado, esenciales para obtener los permisos necesarios y llevar a cabo la presente investigación.

Se recolectado 120 muestras, en las áreas de estudio dentro de los 4 meses, entre el rango de 30 a 40 pacientes, a pesar del desconocimiento de las pacientes sobre el estudio y la poca disponibilidad del personal de atención que normalmente rota por esa área.

Nuestros resultados difieren con los estudios de Brandão et al. (2018), en Belo horizonte, Brasil, quienes reportaron una prevalencia del 95% para *Candida albicans* y un 5% para *Candida glabrata*. Así mismo, fueron diferentes nuestros resultados a los obtenidos por Khan et al. (2018), en Peshawar, Pakistán, quienes determinaron una frecuencia del 41.7% para *Candida albicans* y un 14.8% para *Candida glabrata*, así como también a los obtenidos por Tsega y Mekonnen (2019), en Bahir Dar, Etiopía, con un 56.25% para *Candida albicans* y un

17.7 % para *Candida glabrata*. Por otro lado, nuestro estudio no concuerda con Bullón (2022), en Lima – Perú, presentó como la especie más aislada con un 96.2% para *C. albicans* y con un 3.8% para *C. glabrata*, del mismo modo Chanco y Vega (2020), en Lima - Perú, infirieron que la especie predominante fue de 94% para *Candida albicans* y con un 2.7% para *Candida glabrata*; entre tanto coincidimos con Herreras y Cardenas (2022), en Huamanga – Ayacucho, reportaron la especie más frecuente con un 86,4 % para *C. albicans* pero difiere con un 9,1% para *C. glabrata* y por último, estamos en desacuerdo con Ghaddar et al. (2020), en Jabriya, Kuwait, donde aislaron *Candida albicans* y *Candida no albicans*, con un 42% para *C. albicans* la más frecuente y un 41% para *C. glabrata*.

El patrón de sensibilidad a la anfotericina B, encontrados en nuestro estudio fue de 77.8%, este resultado permite mencionar que el tratamiento empírico y el uso indiscriminado de esta droga se vea reflejado en la disminución de su efectividad, por lo que llevaría de acá algunos años más tarde, a una resistencia por parte del microorganismo donde los más afectados sean los pacientes; nuestros resultados no concuerdan con los encontrados por Bullón (2022) en Lima - Perú, donde reportó una sensibilidad del 100% a la anfotericina B, del mismo modo Tsega y Mekonnen (2019) en Etiopía, encontraron una sensibilidad del 100% a la anfotericina B, así como Brandão et al. (2018) en Brasil, reportaron una sensibilidad del 100% a la anfotericina B; nuestro estudio no concuerda con Ghaddar et al. (2020) en Kuwait, donde obtuvieron un 97.5% de sensibilidad a la anfotericina B; cabe resaltar que este antifúngico no es tratamiento de elección para la candidiasis vulvovaginal en el Hospital Nacional Ramiro Priale Priale..

El patrón de sensibilidad a los azólicos encontrados en nuestro estudio fue de 72.2% para fluconazol y 80.6% para voriconazol, estos resultados concuerdan con los encontrados por Khan et al. (2018), en Pakistán, obteniendo una sensibilidad de 85.2% al voriconazol y una sensibilidad de 33.3% al fluconazol, lo cual este último difiere con nuestro estudio; por lo que

observamos una mayor resistencia al fluconazol, no siendo un antifúngico que pudiera contrarrestar la candidiasis vulvovaginal en mujeres gestantes, sin embargo, el voriconazol presentó mayor actividad antifúngica contra estas levaduras; es más, en aquellos pacientes que tuvieron como resultado *Candida glabrata* y como sabemos que el fluconazol es resistente de manera natural a esta levadura, se puede utilizar el voriconazol como tratamiento alternativo, pero no es usado en el Hospital Nacional Ramiro Priale Priale, dándole cabida al clotrimazol y nistatina; del mismo modo Chanco y Vega (2020), en Lima - Perú, encontraron una sensibilidad de 80.7% al fluconazol y una sensibilidad de 88.7% al voriconazol; por otro lado nuestro estudio difiere con los estudios de Brandão et al. (2018), en Belo horizonte, Brasil, donde encontraron una sensibilidad de 95% para fluconazol y una sensibilidad del 100% para voriconazol, así mismo Waikhom et al. (2020), en Ghana, encontraron una sensibilidad de 18.5% al fluconazol y una sensibilidad de 50% al voriconazol, de igual forma Ghaddar et al. (2020), en Kuwait, encontraron una sensibilidad de 90% al fluconazol y una sensibilidad de 97.5% al voriconazol en *Candida albicans*, en esa misma línea Bullón (2022), en Lima - Perú, encontró una sensibilidad de 38% al fluconazol y una sensibilidad de 52% al voriconazol.

Según Tsega y Mekonnen (2019), en Etiopía, encontraron una sensibilidad de 65% al fluconazol, donde todos los aislados de *Candida glabrata* fueron sensibles al 100% a este antifúngico; del mismo modo Herreras y Cardenas (2022), en Huamanga - Ayacucho, encontraron una sensibilidad de 87.3% al fluconazol y una sensibilidad de 94.5% al voriconazol, donde *C. glabrata* presentó un 10% de resistencia al fluconazol; lo que no concuerda con nuestro estudio, porque todos los aislados de *Candida glabrata* fueron resistente en un 100%, según Cárdenas y Perez (2020) menciona; el hecho de que los tratamientos con fluconazol se hayan vuelto menos eficaces como consecuencia de la farmacorresistencia que ha adquirido *Candida glabrata*, lo que a su vez provoca críticas sobre el uso de fluconazol para tratar la candidiasis. La disminución de la concentración de fluconazol en el interior de la célula

fúngica se produce por la sobreexpresión de los genes CgCDR1, CgCDR2, CgSNQ2, PDH1, CgPdr1 y MDR1. Esta sobreexpresión conduce a un aumento del número de bombas de extrusión de fluconazol en el hongo. Según las investigaciones, esto conduce a una disminución de la eficacia farmacológica del medicamento y, como efecto colateral negativo, también conduce a un aumento de la resistencia tras la exposición al fármaco. Esto se debe a que el fármaco ha hecho evolucionar a la especie para protegerse del ataque farmacológico.

Por otro lado, nuestro estudio se manifestó una multiresistencia de 5% para *Candida albicans* y 14% para *Candida glabrata*, difiriendo con Tsega y Mekonnen (2019) que observaron la presencia de *Candida* multiresistente en un 36% de *Candida albicans* y 5.2% de *Candida glabrata*.

El patrón de sensibilidad a las equinocandinas encontrados en nuestro estudio fue de 52.8% para caspofungina y 83.3% para micafungina, estos resultados no concuerdan con los encontrados por Brandão et al. (2018) en Brasil, que fueron los únicos que realizaron su estudio con estos antifúngicos, encontrando una sensibilidad del 100% para ambas equinocandinas, lo cual se puede entender que en ese periodo de tiempo utilizaron a estos antifúngicos de manera racional, por lo que no se observó un patrón de resistencia, lo que a la actualidad con nuestro estudio se manifestó un patrón de resistencia, esto puede ser por el uso irracional del antifúngico por parte del personal de salud o el uso del antifúngico sin prescripción médica, siendo el más usado la caspofungina que la micafungina, además estos medicamentos no se usan como alternativa en el tratamiento para candidiasis vulvovaginal en nuestro hospital.

VI CONCLUSIONES

- 6.1** Las especies de *Candida* más frecuente en gestantes con candidiasis vulvovaginal del Hospital Nacional Ramiro Prialé Prialé fueron *C. albicans* en un 75% y *C. glabrata* en un 25%.
- 6.2** El patrón de susceptibilidad de los poliénicos presentó a la anfotericina B con una sensibilidad a *C. glabrata* mayor que a *C. albicans*.
- 6.3** El patrón de susceptibilidad de los azólicos presentó al voriconazol con una sensibilidad mayor que al fluconazol.
- 6.4** El perfil de susceptibilidad de las equinocandinas presentó a la micafungina con una sensibilidad mayor que la caspofungina.

VII RECOMENDACIONES

- 7.1** Implementar estudios de vigilancia epidemiológica a nivel local y regional, para verificar la tendencia de los patrones de sensibilidad y resistencia para candidiasis vulvovaginal, con la finalidad de instaurar una terapia antifúngica adecuada para todas las gestantes que son atendidas en todos los centros asistenciales a nivel nacional.
- 7.2** Notificar de forma obligatoria toda la candidiasis vulvovaginal en gestantes aisladas en los diferentes centros de atención primaria para conocer el patrón de susceptibilidad y así dar un tratamiento adecuado en beneficio de la paciente.
- 7.3** Concientizar al personal de salud de solicitar los exámenes correspondientes para el aislamiento y antifungigrama y no dar un tratamiento empírico para candidiasis vulvovaginal ya que esto puede conllevar a un aumento de resistencia por parte de *Candida* spp.
- 7.4** Implementar pruebas de laboratorio que tengan mayor sensibilidad para la detección de *Candida albicans* y no *albicans* ya que el aumento de *Candida* no *albicans* son muy alarmantes hoy en día.

VIII REFERENCIAS

- Amabebe, E. y Anumba, D. (2018). The vaginal microenvironment: The physiologic role of Lactobacilli. In *Frontiers in Medicine.*, 5(181). Frontiers Media S.A.
<https://doi.org/10.3389/fmed.2018.00181>
- Arango, A. y Moreno, N. (2012). Diagnóstico micológico: del examen directo a los métodos moleculares Mycological diagnosis: From direct smear to molecular methods. *Rev Asoc Colomb Dermatol.*, 20(1), pp. 76–82. www.revistasocolderma.com
- Arcos, M., López, S. y Farinati, A. (2008). Lípidos en células vaginales: su relación con la respuesta inflamatoria y patología en mujeres embarazadas. *Rev. Asoc. Méd. Argent.*, 121(1), pp. 7–13.
- Barrenetxea, G. (2002). Vulvovaginitis candidiásica. *Revista Iberoamericana de Micología*, 19(1), pp. 22–24.
- Berkow, E., Lockhart, S. y Ostrosky, L. (2020). Antifungal Susceptibility Testing: Current Approaches. *Clinical Microbiology Reviews*, 33(3), pp. 24. <https://doi.org/10.1128/CMR>
- Brandão, L., Boniek, D., Resende S., da Mata, F., de Azevedo, P., Fernandes, J. y Andrade, V. (2018). Prevalence and antifungal susceptibility of Candida species among pregnant women attending a school maternity at Natal, Brazil. *Letters in Applied Microbiology*, 67(3), pp. 285–291. <https://doi.org/10.1111/lam.13034>
- Bullón, F. (2022). Perfil de sensibilidad antifúngica en Candida sp. aislada de secreciones vaginales de pacientes ambulatorios de una clínica privada de Lima, Junio 2019. In *Tesis UNFV*. Universidad Federico Villarreal.
- Cararach, M., Comino, R., Davi, E., Marimon, E., Martinez, J. C., Palacios, S. y Torres, J. (2013). OBSTETRICIA Y GINECOLOGIA La vulvovaginitis candidia. *Elsevier*

España, 56(2), pp. 108–116.

file:///C:/Users/Usuario/Downloads/S0304501312001641_S300_es.pdf

Cárdenas, L. y Perez, J. (2020). Mecanismos de resistencia a fluconazol expresados por *Candida glabrata*: una situación para considerar en la terapéutica. *Investigación En Enfermería: Imagen y Desarrollo*, 22. <https://doi.org/10.11144/javeriana.ie22.mrfe>

Castro, C., García, E. y Martín, E. (2019). Actualización de los métodos de estudio de sensibilidad in vitro a los antifúngicos. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 37(Supl 1), pp. 32–39. [https://doi.org/10.1016/s0213-005x\(19\)30180-6](https://doi.org/10.1016/s0213-005x(19)30180-6)

Chanco, R. y Vega, J. (2020). Facultad De Ciencias De La Salud Escuela Académico Profesional De Tecnología Médica. In *Universidad Privada Norbert Wiener - WIENER*. <http://repositorio.uwiener.edu.pe/handle/123456789/3842>

Cortés, L. y Russi, J. (2011). Equinocandinas. *Revista Chilena de Infectología*, 28(6), 529–536.

Cruz, S., Diaz, P., Mazón, G., Arias, D., Calderón, M. y Herrera, A. (2017). Genoma de *Candida albicans* y resistencia a las drogas Genome of *Candida albicans* and drug resistance. *Barranquilla (Col.)*, 33(3), pp. 438–450. <http://www.candidagenome.org/>

Dagnino, J. (2014). Tipos de estudios. *Revista Chilena de Anestesia*, 43(2), pp. 104–108.

Duque, C., Olga L, Soto, A. y Alarcón, J. (2009). *Candidiasis vulvovaginal en un grupo mujeres gestantes de Medellín*. 13(1), pp. 14-20.

<http://www.scielo.org.co/pdf/inf/v13n1/v13n1a03.pdf>

Ferreres, I. (2008). El pH vaginal en el embarazo. *Matronas Profesion*, 9(4), pp.18–20.

<http://www.jano.es/jano/actualidad/ultimas/>

Ghaddar, N., Anastasiadis, E., Halimeh, R., Ghaddar, A., Dhar, R., Alfouzan, W., Yusef, H. y

- El Chaar, M. (2020). Prevalence and antifungal susceptibility of *Candida albicans* causing vaginal discharge among pregnant women in Lebanon. *BMC Infectious Diseases*, 20, 12. <https://doi.org/10.1186/s12879-019-4736-2>
- Hernández, R., Fernández, C., Baptista, M., Méndez, S. y Mendoza, C. (2014). *Con la colaboración de* (S. A. D. C. . McGRAW-HILL / INTERAMERICANA EDITORES (ed.); sexta).
- Herrerías, L. y Cardenas, V. (2022). Antifungal resistance profile in the treatment of vaginal candidiasis: A diagnosis of etiologic agents. *Revista Habanera de Ciencias Medicas*, 21(2), pp. 1–7.
- Jamiu, A., Albertyn, J., Sebolai, O. y Pohl, H. (2021). Update on *Candida krusei*, a potential multidrug-resistant pathogen. *Medical Mycology*, 59(1), pp. 14–30. <https://doi.org/10.1093/MMY/MYAA031>
- Khan, M., Ahmed, J., Gul, A., Ikram, A. y Lalani, F. (2018). Antifungal susceptibility testing of vulvovaginal *Candida* species among women attending antenatal clinic in tertiary care hospitals of Peshawar. *Infection and Drug Resistance*, 11, pp. 447–456. <https://doi.org/10.2147/IDR.S153116>
- López, K., Dzul, K., Lugo, C., Arias, J. y Zavala, J. (2016). Mecanismos de resistencia antifúngica de los azoles en *Candida albicans*. Una revisión. *Revista Biomédica*, 27(3), pp. 127–136. <https://doi.org/10.32776/revbiomed.v27i3.541>
- Macalupú, S. (2018). Situación de la resistencia antifúngica de especies del género *Candida* en Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*, 35(1), pp. 126–157. <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2018.351.3563>
- Manzano, P., Méndez, L., Hernández, F. y López, R. (2008). La resistencia a los

- antifúngicos: un problema emergente en México. *Gaceta Médica de Mexico*, 144(1), pp. 23–26. www.anmm.org.mx
- Marcelo, A. (2014). Infecciones cérvico vaginales y embarazo. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 25(6), pp. 925–935. [https://doi.org/10.1016/s0716-8640\(14\)70640-6](https://doi.org/10.1016/s0716-8640(14)70640-6)
- Martín, R., Soberón, N., Vázquez, F. y Suárez, J. (2008). La microbiota vaginal: Composición, papel protector, patología asociada y perspectivas terapéuticas. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 26(3), pp. 160–167. <https://doi.org/10.1157/13116753>
- Mossop, H., Linhares, I., Bongiovanni, A., Ledger, W. y Witkin, S. (2011). Influence of lactic acid on endogenous and viral RNA-induced immune mediator production by vaginal epithelial cells. *Obstetrics and Gynecology*, 118(4), pp. 840–846. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e31822da9e9>
- Navarro, M., Hernández, M., García, L., Amezcua, D., Lozoya, N., Estrada, E., Martínez, I., Franco, B. y Mora, H. (2019). Differential recognition of *Candida tropicalis*, *Candida guilliermondii*, *Candida krusei*, and *Candida auris* by human innate immune cells. *Infection and Drug Resistance*, 12, pp. 783–794. <https://doi.org/10.2147/IDR.S197531>
- Nocua, L., Uribe, P., Tarazona, L., Robles, R. y Cortés, J. (2020). Azoles de antes y ahora: una revisión. *Revista Chilena de Infectología*, 37(3), pp. 219–230. <https://doi.org/10.4067/s0716-10182020000300219>
- Rivera, E., Jiménez, A. y Manzano, P. (2020). Mecanismo de acción y Aplicaciones. *Facultad de Medicina UNAM*, 63(2), pp. 7–17.
- Rojas, S., Lopera, J., Rodríguez, L. y Martínez, L. (2016). Infecciones vaginales en pacientes gestantes de una clínica de alta complejidad de Medellín-Colombia. *Archivos de*

Medicina (Manizales), 16(1), pp. 32–42.

<https://doi.org/10.30554/archmed.16.1.790.2016>

Silva, V., Díaz, C., Febré, N. y MÉDICA, R. D. D. E. M. (2002). Vigilancia de la resistencia de levaduras a antifúngicos. *Revista Chilena de Infectología*, 19(SUPPL. 2), pp. 149–156. <https://doi.org/10.4067/s0716-10182002019200016>

Sole, N. (2016). *Nuevos antifungicos: Equinocandinas. Control de calidad SEIMC*, 7. <https://seimc.org/contenidos/ccs/revisionestematicas/micologia/casporfun.pdf>

Tangarife, V., Flórez, S. y Mesa, A. (2015). Diagnóstico micológico: de los métodos convencionales a los moleculares. *Medicina y Laboratorio*, 21(5–6), pp. 211–242. <https://doi.org/10.36384/01232576.121>

Torres, J., Morera, Y. y Lopez, O. (2015). *Candida glabrata: un patógeno emergente. Control Calidad SEIMC*, 10(1), pp. 89–102. <https://doi.org/10.18041/2390-0512/bioc..1.2859>

Treviño, R., González, J., Garza, E. y González, G. (2012). *Candida parapsilosis, una amenaza desafiante*. Elsevier. <https://www.elsevier.es/en-revista-medicina-universitaria-304-pdf-X1665579612676659>

Tsega, A. y Mekonnen, F. (2019). Prevalence, risk factors and antifungal susceptibility pattern of *Candida* species among pregnant women at Debre Markos Referral Hospital, Northwest Ethiopia. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 19(1), 527. <https://doi.org/10.1186/s12884-019-2494-1>

Villacís, A., Ávila, M. y Silverio, C. (2021). Evaluación de susceptibilidad en candidas spp por colorimetría obtenida en gestantes de un hospital obstétrico. *Revista Vive*, 3(9), pp. 227–246. <https://doi.org/10.33996/revistavive.v3i9.62>

Waikhom, S., Afeke, I., Kwawu, G., Mbroh, H., Osei, G., Louis, B., Deku, J., Kasu, E.,

Mensah, P., Agedo, C., Dodoo, C., Asiamah, E., Tampuori, J., Korbuvi, J. y Opintan, J. (2020). Prevalence of vulvovaginal candidiasis among pregnant women in the Ho municipality, Ghana: Species identification and antifungal susceptibility of *Candida* isolates. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 20(1), pp. 1–14.

<https://doi.org/10.1186/s12884-020-02963-3>

Yano, J., Noverr, M. y Fidel, P. (2012). Cytokines in the host response to *Candida* vaginitis: Identifying a role for non-classical immune mediators, S100 alarmins. In *Cytokine* (Vol. 58, Issue 1, pp. 118–128). NIH Public Access.

<https://doi.org/10.1016/j.cyto.2011.11.021>

Zuza, D., Silva, W. y Chaves, G. (2017). An update on *Candida tropicalis* based on basic and clinical approaches. *Frontiers in Microbiology*, 8, pp. 1–25.

<https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.01927>

IX ANEXOS

Anexo A: MATRIZ DE CONSISTENCIA

PROBLEMA	OBJETIVO	HIPÓTESIS	VARIABLE	METODOLOGÍA	POBLACIÓN Y MUESTRA
<p>Problema general:</p> <p>¿Cuál es el patrón de susceptibilidad en <i>Candida</i> spp causal de vulvovaginitis en gestantes en un hospital de Huancayo, noviembre 2022 - febrero 2023?</p>	<p>Objetivo general:</p> <p>Determinar el patrón de susceptibilidad en <i>Candida</i> spp causal de vulvovaginitis en gestantes en un hospital de Huancayo, noviembre 2022 - febrero 2023.</p>	<p>No aplica. Se trata de una investigación descriptiva.</p>	<p>VARIABLE:</p> <p>Variable dependiente: Patrón de susceptibilidad antifúngica en gestantes.</p> <p>Variable independiente: Prueba de susceptibilidad a polienos. Prueba de susceptibilidad a azoles. Prueba de susceptibilidad a los equinocandinas.</p>	<p>Tipo:</p> <p>El presente estudio es de enfoque cuantitativo y de secuencia transversal, según su finalidad es básica, y de ocurrencia prospectiva.</p>	<p>Población:</p> <p>La población estuvo comprendida por todas las gestantes que acuden al Hospital Nacional Ramiro Prialé Prialé durante los meses de noviembre 2022 a febrero 2023, que cumplen los criterios de inclusión y exclusión.</p>
<p>Problemas específicos.</p> <p>¿Cuáles son las <i>Candida</i> spp patógenas causal de vulvovaginitis en gestantes en un hospital de Huancayo, noviembre 2022 - febrero 2023?</p>	<p>Objetivos Específicos.</p> <p>Identificar la <i>Candida</i> spp. patógenas causal de vulvovaginitis en gestantes en un hospital de Huancayo, noviembre 2022 - febrero 2023.</p>	<p>No aplica.</p>	<p>Dimensiones:</p> <p>D1: <i>Candida</i> spp patógenas causal de vulvovaginitis en gestantes</p>	<p>Diseño de Investigación:</p> <p>El presente estudio es de nivel descriptivo y diseño no experimental</p>	<p>Muestra:</p> <p>La muestra estuvo comprendida por las gestantes atendidas durante los meses de noviembre del 2022 a febrero del 2023, recolectándose muestras de flujo vaginal de 120 gestantes atendidos por consulta externa y hospitalización del Servicio de Ginecología del Hospital Nacional Ramiro Prialé Prialé.</p>

¿Cuál sería el patrón de susceptibilidad de los poliénicos frente a *Candida* spp causal de vulvovaginitis en gestantes en un hospital de Huancayo, noviembre 2022 - febrero 2023?

Comprender el patrón de susceptibilidad de los poliénicos frente a *Candida* spp. causal de vulvovaginitis en gestantes en un hospital de Huancayo, noviembre 2022 - febrero 2023.

D2: Patrón de susceptibilidad de los poliénicos frente a *Candida* spp causal de vulvovaginitis en gestantes

Donde: muestra constituida por gestantes.
M:
O:
Observación y anotación de resultados de susceptibilidad antifúngica de Candidiasis vulvovaginal en gestantes.

Muestreo: No Probabilístico – por conveniencia

¿Cuál sería el patrón de susceptibilidad de los azólicos frente a *Candida* spp causal de vulvovaginitis en gestantes en un hospital de Huancayo, noviembre 2022 - febrero 2023?

Comparar el patrón de susceptibilidad de los azoles frente a *Candida* spp. causal de vulvovaginitis en gestantes en un hospital de Huancayo, noviembre 2022 - febrero 2023.

D3: Patrón de susceptibilidad de los azólicos frente a *Candida* spp causal de vulvovaginitis en gestantes

Técnica e instrumentos de recolección de datos: Encuesta y la ficha de recolección de datos, respectivamente

¿Cuál sería el patrón de susceptibilidad de las equinocandinas frente a *Candida* spp causal de vulvovaginitis en gestantes en un hospital de Huancayo, noviembre 2022 - febrero 2023?

Reconocer el patrón de susceptibilidad de las equinocandinas frente a *Candida* spp. causal de vulvovaginitis en gestantes en un hospital de Huancayo, noviembre 2022 - febrero 2023.

D4: Patrón de susceptibilidad de las equinocandinas frente a *Candida* spp causal de vulvovaginitis en gestantes

Procesamiento de datos: De acuerdo al nivel de medición de las variables y utilizando el software Spss v 26.

Anexo B: CONSTANCIA DE APROBACIÓN

COD. CIEIRA| 10-24



"Decenio de la igualdad de oportunidades para mujeres y hombres"
"Año del Bicentenario, de la consolidación de nuestra independencia, y
de la conmemoración de las heroicas batallas de Junín y Ayacucho"

CONSTANCIA DE APROBACIÓN DE ADENDA DE PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

CONSTANCIA N° 10-CIEI-GRAJ-ESSALUD-2024

Huancayo, 05 de febrero de 2024.

Investigador (a) Principal
Dante Ítalo Hinojo Véliz
Presente, –

Título del Protocolo : "Patrón de susceptibilidad en *Candida spp.* Causal de Vulvovaginitis en Gestantes en un Hospital de Huancayo, noviembre 2022 – febrero 2023",
Versión y Fecha del Protocolo: Versión 01, 05 de enero de 2024
Tipo de Estudio : Observacional

De nuestra consideración:

El Comité Institucional de ética en Investigación ha revisado la solicitud de adenda de protocolo de investigación expresada en su carta del 26 de enero de 2024.

Para la aprobación se ha considerado el cumplimiento de las consideraciones éticas para la investigación en salud con seres humanos señaladas en la Resolución Ministerial N°233-2020. En virtud a ello ha **aprobado** el siguiente documento:

- Protocolo "Patrón de susceptibilidad en *Candida spp.* Causal de Vulvovaginitis en Gestantes en un Hospital de Huancayo, noviembre 2022 – febrero 2023", Versión 01, 26 de enero de 2024.

El periodo de vigencia de la presente aprobación será de (03) meses; desde el 05 de enero al 04 de abril del 2024, debiendo solicitar la renovación con 30 días de anticipación al Comité Institucional de Ética en la Investigación de la Red Asistencial Junín.

Asimismo, mencionar que cualquier enmienda en los objetivos secundarios, metodología y aspectos éticos debe ser solicitada a este CIEI.

Sirvase hacernos llegar los **informes de avance del estudio en forma digital semestralmente** al correo electrónico cieirad@redjunin@gmail.com a partir la presente aprobación y el informe final una vez concluido el estudio.


Dr. FRANCO QUISPE PARI
PRESIDENTE
COMITÉ INSTITUCIONAL DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN
RED ASISTENCIAL JUNÍN
EsSalud

Anexo C: ENCUESTA DE DATOS DE LA GESTANTE

INSTRUCCIONES. El presente formulario tiene como finalidad, recolectar información relacionada con los datos que se requieren para dicha investigación, realizados en el Hospital Nacional Ramiro Prialé Prialé.

DATOS:

1. Edad de la gestante.

Rpta:

2.- Edad gestacional.

a.- Primer trimestre

b.- Segundo

trimestre. c.-

Tercer trimestre.

3.- Tiene flujo vaginal

Si:

No:

4.- Tiene dolor vaginal

Si:

No:

5.- Tiene picazón e irritación de la vagina y la vulva.

Si:

No:

6.- Actualmente está con tomando algún tratamiento antifúngico.

Si

N

¿Cual?.....

**Anexo D: FICHA DE RECOLECCION DE DATOS DEL LABORATORIO DE
MICROBIOLOGIA**

HC:			
SERVICIO / CAMA		EDAD:	
CRECIMIENTO	24 HRS.	48 HRS.	72 HRS
EX. COMPLEMENTARIO			
EX. DIRECTO KOH			
AZUL LACTOFENOL			
IDENTIFICACIÓN (GENERO Y ESPECIE)			
SENSIBILIDAD ANTIBIOTICA (MM/MIC) ≥			
FLUCONAZOL	MIC:		S - I - R
VORICONAZOL	MIC:		S - I - R
CASPOFUNGINA	MIC:		S - I - R
MICAFUNGINA	MIC:		S - I - R
ANFOTERICINA B	MIC:		S - I - R

Anexo E: CONSENTIMIENTO INFORMADO

Institución: Hospital Nacional Ramiro Prialé Prialé.

Investigador: Tecnólogo Médico: Dante Italo Hinojo Veliz.

Dirección: Jr. Las Rosas Mz. R1 Lt. 01 urbanización Los Jardines de San Carlos –

Huancayo. Teléfono: 980902291

Correo electrónico: dhinojoveliz@gmail.com

Título del trabajo de Investigación: Patrón de Susceptibilidad Antifúngica de Candidiasis Vulvovaginal en Pacientes Gestantes en un Hospital de Huancayo, noviembre 2022 – febrero 2023.

Invitación: Se le invita a participar en forma voluntaria en la investigación, sobre Patrón de Susceptibilidad Antifúngica de Candidiasis Vulvovaginal en Pacientes Gestantes en un Hospital de Huancayo, noviembre 2022 – febrero 2023, donde se quiere investigar el patrón de susceptibilidad antifúngica de candidiasis vulvovaginal en gestantes que acuden al Hospital Nacional Ramiro Prialé Prialé.

Introducción:

La candidiasis vulvovaginal se presenta de manera frecuente en la vida de las mujeres, incluso se ha llegado a estimar que un 75% presentarán al menos un episodio en su vida. Se presenta sobre todo en mujeres en edad reproductiva, sin ser esta una infección de transmisión sexual, sin embargo, siempre debe realizarse un diagnóstico diferencial con otras patologías que sí son transmisibles por la vía sexual.

Antecedentes del estudio:

Las infecciones fúngicas producidas por el género *Candida* son excesivamente comunes en mujeres de edad reproductiva, y constituyen un motivo de atención médica de salud, representando un 15-20% en consultas ginecológicas. El fluconazol, entre los azoles, es el más usado en casos de candidiasis, sin embargo, el desarrollo de resistencia por cepas de *C. albicans* y *no-albicans*, debido a la selección ocurrida cuando las especies resistentes al antifúngico administrado se desarrollan más que otras especies que son

sensibles, por lo que no son afectadas. En los últimos años, y en relación a la aparición de nuevos fármacos antifúngicos, la epidemiología de las infecciones por *Candida* ha cambiado, con un aumento de las especies no-albicans en infección fúngica invasora, hecho descrito en estudios nacionales e internacionales. Algunas especies no- albicans tienden a ser más resistentes a los antifúngicos; por ejemplo, *C. glabrata*, puede presentar resistencia a fluconazol y equinocandinas.

Justificación y objetivos del estudio:

Con el resultado de la investigación se obtendrá la información necesaria que permita conocer, el Patrón de Susceptibilidad Antifúngica de Candidiasis Vulvovaginal en Pacientes Gestantes en un Hospital de Huancayo, así como se podrá prever las medidas sanitarias para que las autoridades competentes puedan determinar las estrategias de control y evitar una emergencia epidemiológica en el hospital.

Objetivo general:

Determinar el patrón de susceptibilidad antifúngica de *Candida spp.* aisladas en gestantes del Hospital Nacional Ramiro Prialé Prialé, Huancayo, noviembre 2022 – febrero 2023.

Objetivos específicos:

- a) Determinar las *Candida spp* patógenas responsables por los cuadros de Candidiasis vulvovaginal en gestantes del Hospital Nacional Ramiro Prialé Prialé, Huancayo, noviembre 2022 – febrero 2023.
- b) Determinar el perfil de susceptibilidad de los polienicos frente a *Candida spp.* responsables por los cuadros de candidiasis vulvovaginal en gestantes del Hospital Nacional Ramiro Prialé Prialé, Huancayo, noviembre 2022 – febrero 2023.
- c) Determinar el perfil de susceptibilidad de los azólicos frente a *Candida spp.* responsables por los cuadros de candidiasis vulvovaginal en gestantes del Hospital Nacional Ramiro Prialé Prialé, Huancayo, noviembre 2022 – febrero 2023.
- d) Determinar el perfil de susceptibilidad de las equinocandinas frente a *Candida spp.* responsables por los cuadros de candidiasis vulvovaginal en gestantes del Hospital Nacional Ramiro Prialé Prialé, Huancayo, noviembre 2022 – febrero

2023.

Diseño de estudio:

Para el estudio, se realizará la susceptibilidad antifúngica de *Candida spp.* que se aislarán en gestantes que se atienden en el hospital. El investigador se encargará de demostrar la presencia de esta levadura mediante la toma de muestra por parte del personal encargado, para lo cual se hará un hisopado vaginal, con un hisopo de algodón que es una varilla pequeña con una porción de algodón en un extremo y que será único para cada paciente, el cual se frotará por las paredes de la vagina con un movimiento circular y que no causará ningún daño a su piel alrededor de la vía vaginal, zonas donde se podría encontrar la presencia de *Candida spp.* La frecuencia de la toma de muestra será al ingreso del paciente a las áreas de emergencia y de hospitalización.

Confidencialidad de los datos obtenidos:

La información sobre su participación en la investigación se mantendrá respetando la privacidad y confidencialidad sobre los resultados obtenidos del estudio, así como la información de sus datos recibidos. Las muestras obtenidas solo serán utilizadas para la investigación y serán eliminadas al final del estudio.

Posibles beneficios y molestias:

El presente estudio no le generará necesariamente ningún beneficio inmediato, pero si permitirá tomar medidas preventivas sobre un aislamiento positivo de resistencia antifúngica, para evitar posibles complicaciones durante su estadía en este hospital. El procedimiento antes descrito, no significará ningún efecto secundario o riesgo para usted. Si acepta el procedimiento y luego desea retirarse, puede hacerlo sin ninguna represalia. Recibirá el tratamiento que este recibiendo para su condición.

Compensación por su participación en el estudio:

Su participación en el presente estudio no le generará ningún beneficio económico. Asimismo, se le informará de los resultados obtenidos.

Aprobación:

El presente estudio se llevará a cabo bajo las normativas vigentes y las guías clínicas de Buena Práctica Clínica vigentes. El presente estudio ha sido revisado y aprobado por el Comité de Ética del Hospital Nacional Ramiro Priale Priale.

Seguro:

Por las características del presente estudio, no requiere de ningún tipo de seguro, para cubrir algún posible daño que se pueda producir.

Problemas o preguntas:

En caso de que tenga alguna pregunta adicional puede contactarse con el mismo investigador Lic. TM. Dante Ítalo Hinojo Veliz con dirección domiciliaria Jr. Las Rosas Mz. R1 Lt. 01 - Huancayo, al teléfono 980902291 o puede dirigir un correo electrónico a la siguiente dirección dhinojoveliz@gmail.com. Expreso mi agradecimiento por su intención en colaborar en el presente estudio, se le proporcionara una copia de esta hoja y del formulario del consentimiento informado.

Respecto al presente estudio:

He leído y comprendo la hoja de información que me proporcionaron.

He formulado preguntas del estudio las mismas que me han sido absueltas.

Se me informará que no se me pagará por la participación en el presente estudio. Se me ha proporcionado la información necesaria sobre el estudio.

Participo en el presente estudio con plena libertad y conciencia sin que me medie ningún interés de por medio, es decir, voluntariamente.

Se respetará la privacidad y confidencialidad de la información brindada.

Nombre y apellido de la persona que conduce el proceso de consentimiento.....

Firma

Testigo

ANEXO F: FICHA DE VALIDACIÓN POR JUECES EXPERTOS

ESCALA DE CALIFICACIÓN

Estimado (a):

Teniendo como base los criterios que a continuación se presenta, se le solicita dar su opinión sobre el instrumento de recolección de datos que se adjunta:

Marque con una (X) en SI o NO, en cada criterio según su opinión.

CRITERIOS	SI	NO	OBSERVACIÓN
1. El instrumento recoge información que permite dar respuesta al problema de investigación	X		
2. El instrumento propuesto responde a los objetivos del estudio.	X		
3. La estructura del instrumento es adecuada.	X		
4. Los ítems del instrumento responden a la operacionalización de la variable.	X		
5. La secuencia presentada facilita el desarrollo del instrumento.	X		
6. Los ítems son claros y entendibles.	X		
7. En número de ítems es adecuado para su aplicación.	X		

SUGERENCIAS:



Dr. Efraín P. Montes Hiji
TECNÓLOGO MÉDICO
CTMP. 2849 - RNE. 043

.....
FIRMA DEL JUEZ EXPERTO
(A)

Ficha de Validación por Jueces Expertos

ESCALA DE CALIFICACIÓN



Estimado (a):

Teniendo como base los criterios que a continuación se presenta, se le solicita dar su opinión sobre el instrumento de recolección de datos que se adjunta:

Marque con una (X) en SI o NO, en cada criterio según su opinión.

CRITERIOS	SI	NO	OBSERVACION
1. El instrumento recoge información que permite dar respuesta al problema de investigación.	X		
2. El instrumento propuesto responde a los objetivos del estudio.	X		
3. La estructura del instrumento es adecuada.	X		
4. Los ítems del instrumento responden a la operacionalización de la variable.	X		
5. La secuencia presentada facilita el desarrollo del instrumento.	X		
6. Los ítems son claros y entendibles.	X		
7. En número de ítems es adecuado para su aplicación.	X		

SUGERENCIAS:


Cuyubamba Pérez Edgar Elias
TECNÓLOGO MÉDICO
C.T.M.P. 6778


FIRMA DEL JUM EXPERTO (A)

FICHA DE VALIDACIÓN POR JUECES EXPERTOS

ESCALA DE CALIFICACIÓN

Estimado (a):

Teniendo como base los criterios que a continuación se presenta, se le solicita dar su opinión sobre el instrumento de recolección de datos que se adjunta:

Marque con una (X) en SI o NO, en cada criterio según su opinión

CRITERIOS	SI	NO	OBSERVACIÓN
1. El instrumento recoge información que permite dar respuesta al problema de investigación	X		
2. El instrumento propuesto responde a los objetivos del estudio.	X		
3. La estructura del instrumento es adecuada.	X		
4. Los ítems del instrumento responden a la operacionalización de la variable.	X		
5. La secuencia presentada facilita el desarrollo del instrumento.	X		
6. Los ítems son claros y entendibles.	X		
7. El número de ítems es adecuado para su aplicación	X		

SUGERENCIAS:


Lic. Manrique Meza Josselyn Heidy
Tecnólogo Médico
Laboratorio Clínico y Anatomía Patológica
C.T.M.P. 12742

.....
FIRMA DEL JUEZ EXPERTO (A)