



FACULTAD DE TECNOLOGÍA MÉDICA

PERFIL DE SENSIBILIDAD ANTIFÚNGICA EN *Candida* sp. AISLADA DE
SECRECIONES VAGINALES DE PACIENTES AMBULATORIOS DE UNA CLÍNICA
PRIVADA DE LIMA, JUNIO 2019

Línea de investigación:

Salud pública

Tesis para optar el Título Profesional de Licenciada en Tecnología Médica
en la Especialidad de Laboratorio y Anatomía Patológica

Autora:

Bullón López, Fabiola

Asesor:

Rojas León, Roberto Eugenio
(ORCID: 0000-0002-5803-9659)

Jurado:

Guerrero Barrantes, Cesar Enrique
Garay Bambaren, Juana Amparo
Rojas Hernández, Bertha Aidé

Lima - Perú

2022



Referencia:

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* [Tesis de pregrado, Universidad Nacional Federico Villarreal]. Repositorio Institucional UNFV. <http://repositorio.unfv.edu.pe/handle/UNFV/5659>



Reconocimiento - No comercial - Sin obra derivada (CC BY-NC-ND)

El autor sólo permite que se pueda descargar esta obra y compartirla con otras personas, siempre que se reconozca su autoría, pero no se puede generar obras derivadas ni se puede utilizar comercialmente.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>



FACULTAD DE TECNOLOGÍA MÉDICA

PERFIL DE SENSIBILIDAD ANTIFÚNGICA EN *Candida sp.* AISLADA DE SECRECIONES VAGINALES DE PACIENTES AMBULATORIOS DE UNA CLÍNICA PRIVADA DE LIMA, JUNIO 2019

**Línea de investigación:
Salud pública**

Tesis para optar el Título Profesional de Licenciado en Tecnología Médica en la
Especialidad de Laboratorio y Anatomía Patológica

Autora

Bullón López, Fabiola

Asesor

Rojas León, Roberto Eugenio
(ORCID: 0000-0002-5803-9659)

Jurado

Guerrero Barrantes, Cesar Enrique
Garay Bambaren, Juana Amparo
Rojas Hernández, Bertha Aidé

Lima – Perú

2022

Dedicatoria

A Dios por darme la vida y permitirme el haber llegado a este momento tan importante de mi formación profesional.

A mis padres por su apoyo incondicional en todas las etapas de mi vida.

ÍNDICE

RESUMEN.....	6
ABSTRACT.....	7
I. INTRODUCCIÓN.....	7
1.1. Descripción y formulación del problema.....	9
1.2. Antecedentes.....	10
1.3. Objetivos.....	14
1.3.1. Objetivo general.....	14
1.3.2. Objetivo específico.....	15
1.4. Justificación.....	15
II. MARCO TEÓRICO.....	16
2.1. Bases teóricas sobre el tema de investigación.....	16
2.1.1. Flujo vaginal.....	16
2.1.2. Candidiasis vulvovaginal.....	17
2.1.3. Métodos para el estudio de la sensibilidad a los antifúngicos.....	23
III. MÉTODO.....	25
3.1. Tipo de investigación.....	25
3.2. Ámbito temporal y espacial.....	25
3.3. Variables.....	25
3.4. Población y muestra.....	25
3.5. Instrumentos.....	26
3.6. Procedimientos.....	26

3.7.	Análisis de datos	28
3.8.	Consideraciones éticas	28
IV.	RESULTADOS	29
V.	DISCUSIÓN DE RESULTADOS	31
VI.	CONCLUSIONES	33
VII.	RECOMENDACIONES	34
VIII.	REFERENCIAS	35
IX.	ANEXOS.....	41

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1	<i>Perfil de sensibilidad antifúngica en Candida sp. aislada de secreciones vaginales de pacientes ambulatorios atendidos en una clínica privada de Lima, junio 2019.</i>	29
Tabla 2	<i>Distribución de Criterios interpretativos a los Antifúngicos; fluconazol, voriconazol y anfotericina B de Candida albicans aislada de secreciones vaginales de pacientes ambulatorios atendidos en una clínica privada de Lima, junio 2019.</i>	30
Tabla 3	<i>Distribución de Criterios interpretativos a los Antifúngicos de Candida glabrata aislada de secreciones vaginales de pacientes ambulatorios atendidos en una clínica privada de Lima, junio 2019.</i>	30

RESUMEN

Objetivos: Determinar el perfil de sensibilidad antifúngica en *Candida sp.* aislada de secreciones vaginales de pacientes ambulatorios de una clínica privada de Lima, junio 2019. **Método:** El presente estudio fue de tipo descriptivo, prospectivo y de corte transversal. Se aislaron 52 cepas de *Candida sp.* a partir de secreciones vaginales, durante el mes de junio del 2019. Las muestras fueron cultivadas en Agar Sabouraud Dextrosa y los aislamientos obtenidos fueron identificados utilizando métodos convencionales como la producción de tubo germinativo, cultivo en CHROMagar™ Candida Medium; la confirmación de especie y la susceptibilidad antifúngica se realizó con el sistema automatizado VITEK®2. **Resultados:** El perfil de sensibilidad a los antifúngicos en *Candida albicans* se observó que el 38% (19/50) de los aislamientos fueron sensibles al fluconazol, el 52% (26/50) sensibles al voriconazol y el 100% de los aislamientos sensibles a la anfotericina B. Se halló una susceptibilidad dosis dependiente al fluconazol del 4%(2/50); además se encontró cepas resistentes al fluconazol en un 58%(29/50) y una resistencia al voriconazol en un 48%(24/50). Se evidenció que la totalidad de las cepas de *Candida glabrata* presentan susceptibilidad dosis dependiente al fluconazol. **Conclusiones:** A partir de los resultados obtenidos en este estudio nos demostraron que *Candida albicans* aislada de secreciones vaginales presentaron baja sensibilidad a los azoles estudiados y eran significativamente sensibles a la Anfotericina B. Las cepas de la especie no albicans (*C. glabrata*,) mostraron ser en su totalidad susceptible dosis dependiente.

Palabras clave: *Candida*, secreción vaginal, sensibilidad antifúngica.

ABSTRACT

Objectives: To determine the antifungal sensitivity profile in *Candida sp.* isolated from vaginal secretions from outpatients of a private clinic in Lima, June 2019. **Method:** The present study was descriptive, prospective and cross-sectional. 52 strains of *Candida sp.* from vaginal secretions, during the month of June 2019. The samples were cultured in Sabouraud Dextrose Agar and the isolates obtained were identified using conventional methods such as germ tube production, cultivation in CHROMagar™ *Candida* Medium; confirmation of species and antifungal susceptibility was performed with the automated VITEK®2 system. **Results:** The sensitivity profile to antifungals in *Candida albicans* showed that 38% (19/50) of the isolates were sensitive to fluconazole, 52% (26/50) sensitive to voriconazole and 100% of the isolates sensitive to amphotericin B. A dose-dependent susceptibility to fluconazole of 4% (2/50) was found; in addition, strains resistant to fluconazole were found in 58% (29/50) and resistance to voriconazole in 48% (24/50). It was evidenced that all the *Candida glabrata* strains have dose-dependent susceptibility to fluconazole. **Conclusions:** Based on the results obtained in this study, it was shown that *Candida albicans* isolated from vaginal secretions had low sensitivity to the azoles studied and were significantly sensitive to Amphotericin B. The strains of the non-*albicans* species (*C.glabrata*) showed be entirely susceptible dose dependent.

Keywords: *Candida*, vaginal discharge, antifungal sensitivity.

I. INTRODUCCIÓN

La candidiasis vulvovaginal es un tipo de infección micótica oportunista del tracto genital inferior en las mujeres causada por diferentes especies de *Candida*; fue descrita por primera vez por J.S. Wilkinson en 1849 al establecer una relación entre la existencia de hongos en la vagina y la aparición de una vaginitis. Esta infección es un problema universal, afectando a millones de mujeres en todo el mundo; supone por su frecuencia y en ocasiones de difícil tratamiento un problema sanitario de indudable importancia.

Para el tratamiento de la candidiasis vulvovaginal se usan los antifúngicos azólicos y actualmente hay una administración excesiva de estos ya sea por el autotratamiento con medicamentos de venta libre o por el tratamiento de pacientes sin prescripción de exámenes de laboratorio por parte de los médicos, la cual está causando que el número de candidiasis resistente a los antifúngicos azólicos este en una tendencia creciente.

En la actualidad en el Perú existen escasos estudios sobre la sensibilidad antifúngica de *Candida sp.* aislada de secreciones vaginales, por eso es necesario la realización de más investigaciones que nos permita conocer cuál es la tendencia o el comportamiento de *Candida* frente a los diversos antifúngicos.

Con respecto a esto, el presente estudio prospectivo se realizó para evaluar el perfil de sensibilidad a los diversos antifúngicos en *Candida sp.* e identificar los agentes etiológicos de candidiasis vulvovaginal entre las mujeres que asistían a una clínica de privada de Lima.

Al conocer el perfil de sensibilidad de *Candida sp.* frente a los azoles y a la anfotericina B, se observó que la sensibilidad a los azoles ha disminuido, posiblemente al uso indiscriminado de estos por parte de la población.

1.1. Descripción y formulación del problema

Candida sp. es un organismo saprófito que causa infecciones tanto locales como invasivas en organismos cuyo sistema defensivo o inmune, local o sistémico, está dañado o es disfuncional. (Figueras et al., 2011; Barrionuevo, 1995).

Candida es el agente patógeno que causa la candidiasis vulvovaginal, una infección que compromete principalmente vulva y vagina (Duque et al., 2009).

La candidiasis vulvovaginal es la más frecuente en Estados Unidos y Brasil después de la vaginosis bacteriana, representando 20-25% de las secreciones vaginales infecciosas, mientras que en Europa es la primera causa de vulvovaginitis (Dalben et al., 2008).

En el Perú, según el estudio de Guevara et al. (2000), la frecuencia de candidiasis vaginal es del 24 % donde *C. albicans* es la especie aislada de mayor frecuencia (50%), así mismo otras especies como *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. krusei*, y *C. famata* se reportan en menores porcentajes de los casos de flujo vaginal (Guevara et al., 2000).

No se conoce la real incidencia de la candidiasis vaginal. Una de las razones es la automedicación y/o el sobrediagnóstico del problema. Para el tratamiento de la candidiasis vulvovaginal existe una variedad muy amplia de sustancias bajo la denominación genérica de antifúngico, que responde a diversas estructuras químicas y mecanismo de acción (Ciudad, 2007).

En la actualidad se observa una disminución en la efectividad de estos medicamentos, es decir, un fenómeno de resistencia de parte del microorganismo a estos fármacos, esto debido probablemente asociado al uso frecuente de antifúngicos para el tratamiento de infecciones superficiales (López et al., 2016; Fuentes et al., 2013)

En el Perú no se realiza rutinariamente la sensibilidad antifúngica de *Candida* aislada de las secreciones vaginales; debido al reporte del incremento de cepas resistentes, lo más recomendable es desarrollar estudios que permitan conocer el comportamiento de los

aislamientos clínicos de *Candida* frente a antifúngicos, por lo cual se formuló el siguiente problema de investigación:

1.1.1. Problema general

¿Cuál es el perfil de sensibilidad antifúngica en *Candida sp.* aislada de secreciones vaginales de pacientes ambulatorios de una clínica privada de Lima, junio 2019?

1.1.2. Problema específico

- ¿Cuál es la distribución de criterios interpretativos a los antifúngicos; fluconazol, voriconazol y anfotericina B de *Candida albicans* aislada de secreciones vaginales de pacientes ambulatorios de una clínica privada de Lima, junio 2019?
- ¿Cuál es la distribución de criterios interpretativos al fluconazol de *Candida glabrata* aislada de secreciones vaginales de pacientes ambulatorios de una clínica privada de Lima, junio 2019?

1.2. Antecedentes

Carlos y Rodríguez (2006), elaboraron una investigación donde aislaron e identificaron *Candida* de pacientes con vulvovaginitis, asimismo determinaron el perfil de sensibilidad frente a la Anfotericina B, Ketoconazol y Fluconazol , para ello recolectaron 60 cepas de *Candida* de pacientes atendidos en el Hospital Nacional “Dos de Mayo” .La identificación presuntiva de las especies de *Candida* lo hicieron con CHROMagar Candida® y la prueba del tubo germinal, para la identificación definitiva realizaron la asimilación y fermentación de carbohidratos (Auxonograma y Zimograma). Para obtener los valores de concentración mínima inhibitoria (CIM) utilizaron la técnica de microdilución en caldo. Los resultados mostraron que las especies aisladas fueron *Candida albicans* (75%), *Candida glabrata* (11,6%), *Cándida tropicalis* (10%), *Candida krusei* (1,7%) y *Candida parapsilosis* (1,7%); además concluyeron que la sensibilidad de las especies de *Candida* frente al Fluconazol fue del 87%, Ketoconazol 73% y para Anfotericina B 100%, también observaron sensibilidad

dosis dependiente de las especies de *Candida* frente al Fluconazol en un 13% y al Ketoconazol en un 22%. Observaron resistencia al Ketoconazol únicamente en el 7% de cepas de *Candida albicans*.

Dalben et al. (2008), realizaron una investigación donde determinaron la susceptibilidad antifúngica *in vitro* de levaduras de fuentes vaginales. Para ello aislaron 78 levaduras de mujeres con candidiasis vulvovaginal en Brasil. Su sensibilidad *in vitro* fue investigada por el método de microdilución frente a ketoconazol, fluconazol, itraconazol, nistatina y anfotericina B. Sus resultados para ketoconazol, mostraron resistencia 41,5% de las cepas de *Candida albicans* y 96% de *Candida no-albicans* (100% de *C. glabrata*) y para fluconazol fueron resistentes el 3,8% de *Candida albicans* y el 8,0% de *Candida glabrata*. Sólo 1,9% de *Candida albicans* y 20% de las de *Candida no albicans* fueron resistentes a itraconazol y el 5,7% de las *Candida albicans* y el 8% de las *Candida no albicans* (sólo *Candida glabrata*) fueron resistentes a Anfotericina B. Para nistatina no hubo aislamientos resistentes, pero sí una elevada frecuencia de sensibilidad dosis dependiente “*in vitro*”.

Giusano et al. (2009), realizaron un estudio donde determinaron la frecuencia y el perfil antifúngico de especies de *Candida spp.* aisladas de exudados vaginales de niñas premenárquicas con vulvovaginitis en Argentina. Para ello recogieron 42 aislamientos primarios de levaduras. Las cepas se sembraron en CHROMagar Candida y se identificaron de acuerdo con la metodología convencional de Kreeger-Van Rij y con el sistema API ID32Cs. La sensibilidad antifúngica *in vitro* se estudió mediante el método de difusión en agar. Sus resultados exhibieron una frecuencia para *Candida albicans* (60,9%), *Cándida glabrata* (19,6%), *Candida tropicalis* (8,7%), *Candida parapsilosis* (4,3%), *Candida krusei* (4,3%) y una *Candida famata* (2,2%). Una cepa de *Candida glabrata* y una cepa de *Candida albicans* resultaron con baja sensibilidad a fluconazol y manifestaron el mismo perfil para Itraconazol, lo que demostró la capacidad de estas levaduras para desarrollar resistencia cruzada entre esos

azólicos. Por otro lado, es llamativo el hallazgo de 4 cepas de *Candida glabrata* con sensibilidad intermedia a Ketoconazol. *Candida krusei* mostró su reconocida resistencia a fluconazol pero fue sensible al resto de los antifúngicos ensayados. *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis* y *Candida famata* resultaron sensibles a fluconazol, Itraconazol y ketoconazol. Todas las especies fueron sensibles a clotrimazol, miconazol y nistatina. Los datos aquí presentados contribuirían al conocimiento de la epidemiología y serían un aporte para el tratamiento de la vulvovaginitis en niñas premenárquicas.

Duque et al. (2009), hicieron un estudio donde caracterizaron la candidiasis vulvovaginal en 150 mujeres con vaginitis por *Candida* en Colombia. La identificación de especie se confirmó por el método API 20 C AUX, y el perfil de sensibilidad por ATB fungus. La prevalencia de las diferentes especies fue *Candida albicans* 80%, *Candida parapsilosis* 10%, *Candida glabrata* 5,3%, *Candida tropicalis* 2%, *Candida guilliermondii* 1,3%, *Candida kefyr* 0,7% y *Candida famata* 0,7%. El 90% de los aislamientos de *Candida albicans* fueron sensibles al fluconazol, itraconazol y voriconazol. El 100% de los aislamientos de *Candida glabrata* sensibles a fluconazol y voriconazol. *Candida kefyr* fue intermedio a fluconazol en el 100% de los aislamientos. Todas las otras especies aisladas fueron 100% sensibles a los antimicóticos evaluados.

Pinoncely (2010), realizó una investigación sobre prevalencia de la resistencia a antifúngicos y de mutaciones en genes UPC2, TAC1, MRR1 y ERG3 asociados a la resistencia a antifúngicos en especies de *Candida* aisladas de pacientes ginecológicas en México. Para ello se recolectaron 47 muestras positivas a *Candida spp.* Para medir la sensibilidad de los antifúngicos se realizó con discos de difusión; el diagnóstico molecular se utilizó para la identificación de las especies de *Candida*. Los resultados mostraron que el 54% de las muestras positivas pertenecían a *Candida albicans*, el 37% a *Candida glabrata* y el 9% a *Candida parapsilosis*. Del total de las muestras el 42,6% presentó una sensibilidad intermedia y un

42.6% una resistencia total a los azoles y el 95.7% fue sensible a la nistatina. La especie de *C. glabrata* fue la que tuvo un perfil de resistencia más alto al itraconazol y ketoconazol en el 94.1% de las muestras, al clotrimazol y fluconazol en el 82.4% y al miconazol en el 58.8%. *Candida albicans* presentó índices de resistencia por arriba del 40% a todos los antifúngicos azólicos y fue la única especie que presentó resistencia a la nistatina.

Suárez et al. (2015), desarrollaron una tesis en Nicaragua donde determinaron el perfil de resistencia micótica al clotrimazol, fluconazol y nistatina de *Candida sp.* en mujeres en la segunda mitad del embarazo, con la clínica de candidiasis vulvovaginal, para ello la muestra estuvo conformada por 45 cultivos de secreciones vaginales, para la identificación presuntiva utilizaron la prueba de KOH con muestra al fresco, también realizaron la prueba del tubo germinal, el cultivo para el aislamiento micótico. La susceptibilidad fue obtenida *in vitro* mediante la técnica de disco difusión. Los resultados mostraron una resistencia importante para cada grupo totalizando las 45 muestras en 51,1% cepas sensible, 33,3% de cepas completamente resistentes y en el mínimo de 15,6% de cepas con resistencia intermedia. Los fármacos a los cuales se presentó mayor resistencia fueron el clotrimazol y fluconazol. Por eso respaldan la posición sobre el uso racional de los antibióticos.

Perurena et al. (2016), realizaron un estudio donde evaluaron la susceptibilidad antifúngica de aislados vaginales de pacientes cubanas con sospecha de candidiasis vulvovaginal. Para ello realizaron las pruebas de susceptibilidad *in vitro* con la galería ATB™ Fungus 3 frente a diferentes antifúngicos (5-fluorocitosina, anfotericina B, fluconazol, itraconazol y voriconazol) a 28 aislados pertenecientes al género *Candida*. Las especies estudiadas fueron *C. albicans* (16), *C. glabrata* (5), *C. krusei* (2), *C. parapsilosis* (2), *C. tropicalis* (1), *C. inconspicua* (1) y *C. lusitaniae* (1). De los 16 aislados de *C. albicans*, la totalidad (100 %) fue sensible a la anfotericina B. Dos de los aislados de *C. albicans* mostraron resistencia al fluconazol con CMI \geq 128 mg/L (12,5 %), dos al itraconazol con una CMI \geq 4

mg/L (12,5 %), mientras que para el voriconazol un aislado (6,25 %) con una CMI \geq 8 mg/L. Al evaluar la 5-fluorocitosina, 15 aislados (93,75 %) fueron sensibles y uno (6,25 %) fue resistente.

Herreras (2017), desarrolló una investigación sobre resistencia a antifúngicos de elección de especies de *Candida* aisladas de pacientes con candidiasis vaginal en Ayacucho el 2017. El estudio fue de tipo descriptivo en el cual se aislaron 110 cepas de *Candida*. Las muestras fueron analizadas mediante el método directo KOH 10% y aisladas en Agar Sabouraud Dextrosa con antibiótico, las cepas obtenidas fueron identificadas mediante la producción de tubo germinativo, cultivo en Chrom Agar, producción de clamidosporas, prueba de la ureasa, asimilación de Carbohidratos, resistencia a la cicloheximida, formación de película en Caldo Sabouraud. Los resultados indican que la especie más aislada fue *Candida albicans* 86,4%, seguida de *Candida glabrata* 9,1%, *Candida parapsilosis* 2,7%, *Candida tropicalis* 0,9% y *Candida krusei* 0,9%. Obtuvieron un total de cepas resistentes de *C. albicans* (10/95) a fluconazol con CMI \geq 128 μ g/mL y para voriconazol (10/95) con CMI \geq 16 μ g/mL; *C. glabrata* fue S-DD (3/10) a fluconazol con CMI=16-32 μ g/mL y para voriconazol mostraron sensibilidad con CMI= 0,25 - 0,5 μ g/mL; *Candida krusei* presentó resistencia a fluconazol con CMI \geq 128 μ g/mL y sensibilidad a voriconazol con CMI = 0,25 μ g/mL, por otro lado *Candida parapsilosis* y *Candida tropicalis* fueron sensibles a ambos antifúngicos.

1.3. Objetivos

1.3.1. Objetivo general

Determinar el perfil de sensibilidad antifúngica en *Candida sp.* aislada de secreciones vaginales de pacientes ambulatorios de una clínica privada de Lima, junio 2019.

1.3.2. Objetivo específico

- Determinar la distribución de criterios interpretativos a los antifúngicos; fluconazol, voriconazol y anfotericina B de *Candida albicans* aislada de secreciones vaginales de pacientes ambulatorios de una clínica privada de Lima, junio 2019.
- Determinar la distribución de criterios interpretativos al fluconazol de *Candida glabrata* aislada de secreciones vaginales de pacientes ambulatorios de una clínica privada de Lima, junio 2019.

1.4. Justificación

La candidiasis vulvovaginal es un problema universal, afectando a millones de mujeres en todo el mundo; el número de estas infecciones está en aumento continuo, constituyendo una causa importante de morbilidad.

La automedicación y el uso frecuente de antimicóticos ha contribuido al aumento de las poblaciones de *Candida* resistente a los diversos antifúngicos principalmente a los azoles; esto repercute negativamente en la calidad de vida de las mujeres que la padecen, complica el cuadro clínico y el tratamiento. Los datos que se consiguió en este estudio nos permitió conocer como es el comportamiento de los aislamientos clínicos de *Candida sp.* frente a los antifúngicos.

II. MARCO TEÓRICO

2.1. Bases teóricas sobre el tema de investigación

2.1.1. *Flujo vaginal*

Se denomina como flujo vaginal a toda pérdida no hemática que sale por los genitales femeninos.

Normalmente el flujo vaginal deriva de trasudación de fluidos de los vasos capilares de la vagina mezclados con:

1. Moco: secreción de glándulas cervicales.
2. Células: descamación vaginal.
3. Secreción vestibular: Bartholino y otros.

El flujo vaginal excesivo puede ser el resultado de la exageración de un fenómeno natural (Saldarriaga y Artuz, 2010).

El flujo vaginal está constituido por agua, electrolitos, glucosa y mantiene un pH menor a 4.5 que favorece el crecimiento de organismos en medio ácido (los lactobacilos) inhibiendo el crecimiento de otros. El conjunto de organismos que normalmente viven en la vagina está compuesto principalmente y otros organismos como *Staphylococcus epidermidis*, Corynobacterias, *Gardenella vaginalis*, anaerobios, etc (Ministerio de Salud [MINSA], 2009).

Reguladores importantes:

- Estrógenos: que afecta directamente la trasudación, a mayor nivel de estrógeno mayor flujo.
- Lactobacilos: que metabolizan los azúcares a ácido láctico, manteniendo el pH ácido. lo que inhibe el crecimiento de otras bacterias. Además producen H₂O₂ que inhibe el crecimiento de bacterias anaeróbicas (MINSA, 2009).

Los flujos genitales se clasifican así:

2.1.1.1. Fisiológicos:

1. Premenstrual (de origen cervical por hiperemia).
2. Postmenstrual (alteraciones del pH vaginal, sangre, etc.)
3. Intermenstrual (de origen cervical por aumento de niveles hormonales durante la ovulación).
4. En la adolescencia aparece un flujo escaso, mucoso, de origen hormonal.
5. En la menopausia, flujo escaso, inodoro, líquido, asociado a hipoestrogenismo (Saldarriaga y Artuz, 2010).

2.1.1.2. Patológicos:

- Endógenas: proliferación desordenada de la flora vaginal, secundaria a la ruptura de equilibrio vaginal. Los desencadenantes de estas rupturas habitualmente son tratamientos antibióticos, duchas vaginales repetidas, problemas endocrinológicos (diabetes, toma de anovulatorios, hipoestrogenismo, etc.) (Bajo et al., 2009)
- Exógenas: colonización por agentes patógenos distintos a la flora habitual. La vía sexual es la principal puerta de entrada. La proliferación de estos patógenos (bacterias, hongos, parásitos o mixtas), suele acompañarse de una alteración del medio vaginal, favoreciendo la proliferación de la flora habitual, explicando la frecuencia de infecciones asociadas (Saldarriaga y Artuz, 2010; Bajo et al., 2009).

2.1.2. *Candidiasis vulvovaginal*

Es una enfermedad inflamatoria que afecta la mucosa vaginal y la vulva, producida por diferentes especies del género *Candida*, secundaria generalmente a condiciones fisiológicas alteradas, que determinan una disminución de la inmunidad local (Cancelo et al., 2013).

2.1.2.1. Etiopatogenia. Los agentes causales son levaduras del genero *Candida* , pertenecientes a la Phylum Ascomycotina , clase Saccharomycetes ; son organismos eucariotas los cuales tienen la particularidad de formar levaduras, pseudohifas e hifas, siendo la última una característica de los hongos patógenos para invadir tejidos , a excepción de *Candida glabrata* la cual solo se presenta en forma levaduriforme (Laforet, 2010; Guerrero, 2016).

Existen aproximadamente 163 especies pertenecientes al género *Candida* y 10 de ellas son responsables de la mayoría de las infecciones fúngicas, siendo *Candida albicans* la especie más importante. Son microorganismos comensales en el hombre y colonizan mucosas del tracto intestinal (50 % a 70 %), boca (30 % a 50 %), vagina (5 % a 30%) y piel (4 % a 7 %). Su presencia en las manos en personal médico es de 20 % y hasta 80 % en personal de enfermería (Zurita, 2018).

El equilibrio entre la infección, la colonización y la eliminación depende de la capacidad de las cepas de *Candida* para modular la expresión de factores de virulencia en la respuesta a los cambios del medio ambiente, combinado con la competencia del sistema inmune del huésped (Muñoz, 2012).

Se clasifica en:

- Infección no complicada
 - Esporádica
 - Sin enfermedad subyacente
 - Producida por *Candida albicans*
 - Paciente no embarazada
 - Intensidad leve o moderada
- Infección complicada
 - Enfermedad subyacente
 - Diabetes mellitus

- Infección por el virus de inmunodeficiencia humana
- Infección recurrente (cuatro episodios o más al año)
 - Causada por especies de *Candida* distintas a *C. albicans*
 - Embarazo infección grave. (Mandel et al., 2006)

2.1.2.2. Patogénesis. La colonización por *Cándida* se puede dar de diferentes formas desde barrido de las regiones perianales o anales, e incluso por introducción digital o sexual, con lo cual se inicia una vida comensal del patógeno (Carlos y Rodríguez, 2006).

Alteraciones metabólicas o inmunológicas propician la proliferación descontrolada del microorganismo y su transformación en estructuras con mayor capacidad patogénica (Vélez y Montoya, 1987).

Pasos de la patogénesis de *Candida*:

A. Adhesión. La adherencia de las especies de *Candida* a las mucosas es un paso necesario para iniciar la infección; es crucial en la supervivencia de las esporas. La capacidad de adhesión de *C. albicans* es superior a la de otras especies y ello podría explicar la mayor frecuencia de esta especie en este tipo de infecciones. A mayor capacidad de adhesión más virulencia. La adhesión tiene lugar por la unión a un receptor de membrana (iCb3 y fibronectina) por parte de una proteína transmembrana de la membrana micótica (análoga a la integrina). Esta proteína micótica es capaz de anclarse en el receptor epitelial (Barrionuevo, 1995; Barrenetxea, 2002).

B. *Invasión.* Una vez adheridas, las esporas son incapaces de penetrar en el epitelio vaginal y causar una vulvovaginitis. Para ello es necesaria la germinación de las esporas y el desarrollo de hifas y micelios. Una vez formados los micelios, *Candida* es capaz de penetrar e invadir el epitelio vaginal. Este proceso de penetración está directamente relacionado con la producción de una serie de proteasas capaces de destruir proteínas con función defensiva a nivel de la mucosa vaginal por parte de las hifas (Barrenetxea, 2002).

Estas enzimas pueden ser de dos tipos: proteasas, que hidrolizan las uniones peptídicas y fosfolipasas, que hidrolizan los fosfoglicéridos. Una vez en las células epiteliales, los microorganismos continúan el proceso de germinación y crecimiento (Barrionuevo, 1995).

La invasión epitelial ocasiona la liberación de una serie de sustancias (prostaglandinas, bradiquinina) con capacidad de inducir cambios inflamatorios a nivel local: ello ocasiona edema, eritema e incremento del flujo vaginal. De hecho, la leucorrea candidiásica consiste en una mezcla de células vaginales exfoliadas y polimorfonucleares (Carlos y Rodríguez, 2006).

2.1.2.3. Factores desencadenantes de la enfermedad.

A. *Factores hormonales.* La acción estrogénica y el déficit de insulina producen el aumento en la concentración de carbohidratos en la mucosa vaginal por lo tanto favorecen a la multiplicación de *Candida* (Vélez y Montoya, 1987).

B. *Factores físicos.* El calor y la humedad favorecen la maceración de la piel, propiciando la infección cutánea y a partir de ella, por contigüidad, la invasión del tejido vaginal (Vélez y Montoya., 1987).

C. *Uso de antibióticos.* La flora bacteriana vaginal actúa como un factor negativo sobre la capacidad de proliferación de las levaduras pues al encontrarse en mayor cantidad, compete por el sustrato alimenticio. Además, las bacterias producen factores inhibidores del crecimiento de *Candida* mediante los cuales se controla su proliferación. Al administrar antibióticos y en general sustancias antibacterianas, en forma sistémica o local, se destruye la

flora bacteriana, permitiendo el crecimiento libre de las levaduras y convirtiéndose en uno de los factores más importantes que propician la candidiasis vaginal (Vélez y Montoya, 1987).

D. Factores exógenos. Estudios de pH vaginal comprueban que la adhesividad es mayor en medios neutros o ligeramente alcalinos. Mientras más se aproxime el pH vaginal a valores normales (4.0-4.5) más se dificulta la adherencia de la *Candida* (Vélez y Montoya, 1987).

E. Factores endógenos. En la pared de la *Candida* existe una serie de sistemas enzimáticos que facilitan la adhesividad al epitelio; un conjunto de proteasas o enzimas proteolíticas parece jugar un papel fundamental. Recientemente se han descrito en *Candida* receptores citoplasmáticos para estrógenos, que le permiten interactuar con dicha hormona, estimulándose la transformación miceliar (Vélez y Montoya, 1987).

2.1.2.4. Tratamiento de la candidiasis vulvovaginal. Los antimicóticos pueden ser fungistáticos o fungicidas según inhiban el crecimiento o produzcan lisis de los hongos (López et al, 2016).

La selección de la alternativa terapéutica dependerá del juicio del médico, con relación al cuadro clínico y las características de la paciente en particular. Las alternativas terapéuticas disponibles son dos: polienos y los azoles (Ciudad ,2007).

A. Polienos. Los polienos más importantes son la nistatina, que se usa en forma tópica, y la anfotericina B, que se administra por vía intravenosa. Son de estructura lipídica, lo que dificulta utilizarlas en el tratamiento de pacientes (Tapia, 2005).

Su mecanismo de acción está mediada por la unión al ergosterol de la membrana celular del hongo, que resulta en la formación de poros por los cuales hay pérdida de potasio y otros cationes, conduciendo a la muerte celular. Se le atribuyen propiedades oxidativas, inhibición de la actividad metabólica y propiedades inmunomoduladoras no muy bien definidas (López et al, 2016).

Mecanismo de Resistencia.

Las especies de *Candida* más proclives a desarrollar resistencia a los polienos suelen hacerlo mediante alguno de estos mecanismos:

a) Por mutación de los genes *Po11* a *Po15*, aumentando la actividad catalasa y reduciendo el daño oxidativo sobre la membrana; o

b) Por defectos en los genes *ERG2* y *EGR3*, que modifican la composición de la membrana y disminuyen la presencia del ergosterol o lo sustituyen por otros esteroides metilados (Carlos y Rodríguez, 2006).

B. Azoles. Los antifúngicos azólicos son fármacos fungistáticos. Compuesto por dos familias: los imidazoles, que poseen 2 átomos de nitrógeno en el anillo azol y los triazoles, que poseen 3 átomos de nitrógeno en el anillo azol; comparten mecanismos de acción y resistencia. Entre de los imidazoles están clotrimazol, miconazol y ketoconazol. Los triazoles se toleran mejor; entre de ellos destacan fluconazol e itraconazol, que son los triazoles de primera generación; recientemente se desarrollaron los de segunda generación, entre ellos voriconazol, ravuconazol y posaconazol, cuyo espectro de acción ha mejorado frente a otros hongos (Tapia, 2005; Rivas y Cardona, 2009).

El mecanismo de acción es actuar sobre la membrana celular e inhibir de forma selectiva la enzima 14 α esterol demetilasa o también llamada Erg11p, encargada de la biosíntesis del ergosterol, que es dependiente del citocromo p450. La disminución del ergosterol, en conjunto con la acumulación de compuestos intermedios en la síntesis del mismo, conlleva a una pérdida de la funcionalidad de la membrana plasmática (Gómez, 2010; Pinoncely, 2010).

Mecanismo de Resistencia.

Existen dos mecanismos por los que *Candida* puede adquirir resistencia a un azol. El primer mecanismo se debe a mutaciones moleculares de la enzima diana del antifúngico, como la alteración de las enzimas relacionadas en la síntesis del ergosterol; el segundo mecanismo se debe a la formación de barreras de permeabilidad o sistemas de bombeo del antifúngico fuera de la célula, como la alteración en las bombas de expulsión: *ATP-binding cassette (ABC)* y facilitadores mayores (MF) (López et al., 2016).

2.1.3. Métodos para el estudio de la sensibilidad a los antifúngicos

En 1992 se publicó en Estados Unidos el primer documento estándar internacional para susceptibilidad de levaduras elaborado por el *National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS)*, actualmente *Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI)* basado en un método de macrodilución en caldo (Zapata y Cardona, 2012).

En 1997, se aprobó definitivamente el método conocido como M27-A en el que se incorporan los puntos de corte de fluconazol, itraconazol y 5-fluorocitosina y las CMI para las cepas control de calidad (Canton, et al 2008).

En un intento de facilitar y agilizar la realización de las pruebas de sensibilidad a los antifúngicos en los laboratorios clínicos; el comité estandarizó el método de difusión en disco, fue aprobado definitivamente en 2004 (documento M44-A) (Canton, et al., 2008).

Los métodos de dilución en caldo se ha establecido como “Gold standard” frente a otros métodos que evalúan susceptibilidad antifúngica; además de confirmar resistencias inusuales, da respuestas definitivas cuando el resultado obtenido por otros métodos es indeterminado. Este método mide la concentración inhibitoria mínima de distintos fármacos antifúngicos, como anfotericina B, fluocitosina, fluconazol, ketoconazol, itraconazol y los nuevos triazoles como voriconazol, posaconazol y ravuconazol (López et al, 2016; Zapata y Cardona, 2012)

Los métodos de referencia no son aplicables en la práctica de un laboratorio clínico y por ello, se han desarrollado métodos comerciales más sencillos como:

- Vitek 2® (bioMerieux, Francia): es un método automatizado para determinar la CIM basado también en la metodología de la microdilución del CLSI, utilizando una lectura espectrofotométrica. Tiene la ventaja de encontrarse acoplado a la identificación de levaduras y muestra buena correlación para *Candida* spp con los métodos de microdilución de referencia (CLSI y EUCAST) (Zapata y Cardona, 2012; Castro et al., 2019).

III. MÉTODO

3.1. Tipo de investigación

Es un estudio descriptivo, prospectivo y de corte transversal debido a que la medición de las variables se realizó en un momento determinado en el tiempo. Diseño no experimental, dado que no se manipulo las variables para ver efectos en otras.

3.2. Ámbito temporal y espacial

Las muestras de secreción vaginal procedieron de pacientes ambulatorios atendidos en una clínica privada de Lima y fueron procesadas en el servicio de microbiología de un laboratorio privado ubicado en San Isidro - Lima. Las muestras fueron recolectadas durante el mes de junio del 2019.

3.3. Variables

- Perfil de sensibilidad antifúngica de *Candida* sp.
- Candidiasis vulvovaginal.

3.4. Población y muestra

3.4.1. Población

La población estuvo conformada por pacientes con diagnóstico clínico de vulvovaginitis atendidas en una clínica privada ubicada en la ciudad de Lima-Perú.

3.4.2. Muestra

Siendo la variable de interés cualitativa y la población homogénea, se aplicó el muestreo aleatorio simple y para hallar el tamaño de la muestra se usó la siguiente fórmula:

$$n = \frac{Z^2 \times p \times q \times N}{N \times E^2 + Z^2 \times p \times q}$$

Dónde:

n = tamaño de la muestra

N = Universo. 450

E = error de estimación. Precisión o error máximo permitido (se asumirá un valor de 0.05)

Z = 1,96 para un nivel de confianza de 95% (se asumirá un valor de 1.96).

p = Probabilidad de éxito (se asumirá un valor de 0.2)

q = Probabilidad en contra. (1-p)

Reemplazando los valores en la fórmula:

$$n = \frac{(1.96)^2 \times 0.2 \times (1 - 0.2) \times 450}{450 \times (0.05)^2 + (1.96)^2 \times 0.2 \times (1 - 0.2)}$$

$$n = 159$$

Por tanto, para la realización del presente estudio, con un nivel de confianza de 95% y una precisión de 5%, se requirió según el cálculo muestral 159 cultivos de secreción vaginal de donde se investigue *Candida*, las cuales fueron almacenadas en crioviales durante el mes de junio del 2019.

3.5. Instrumentos

Para el registro de los datos de la investigación se utilizó un documento de registro, como fue una ficha de recolección de datos. (**Anexo A**) para obtener información de cada unidad de análisis. Estas fichas debidamente elaboradas y ordenadas fue donde se registraron todos los datos que se recopilaron durante la investigación, los cuales fueron organizados en una base de datos para su análisis.

3.6. Procedimientos

3.6.1. Procedimiento de recolección y siembra de las muestras

Al recibir las muestras de secreción vaginal en el medio de transporte Amies se procedió a la siembra en el medio de cultivo de agar Sabouraud Dextrosa con cloranfenicol contenidas en viales de 10 mL de capacidad y se mantuvieron entre 25 y 30°C, durante 2 a 3 días. Observándose ausencia de crecimiento o la presencia del mismo, luego se realizó un recuento del número de colonias de las levaduras aisladas.

Se definió como colonización hasta 10 colonias y se consideró como infección cuando se recuperaron más de 10 colonias (Higashide *et al.*, 1988).

3.6.2. Prueba del tubo germinal o filamentación precoz

Metodología

- Se emulsionó una porción de la colonia aislada en 0,5 ml de suero humano.
- Se incubó a 35 °C durante 2 h y 30 min. (Guevara et al., 2007)
- Se depositó 2 gotas de la emulsión sobre un portaobjetos limpio y desengrasado, y se colocó un cubre-objetos y se observó al microscopio a 40x.

Interpretación: La prueba se consideró positiva cuando se visualizó la presencia de una estructura elongada que se origina a partir de la levadura. El verdadero tubo germinal de *Candida albicans* no está estrechado en su origen; las pseudohifas tempranas de *C. tropicalis* pueden ser similares, pero muestran una zona de constricción característica adyacente a la célula madre esto debido a la formación de pseudohifas derivadas de un proceso de brotación de la blastoconidia. (Koneman et al., 2008)

3.6.3. Identificación presuntiva de las especies de *Candida* en agar cromogénico (CHROMagar™ *Candida Medium*)

- Para la identificación de las especies de levaduras, se inoculó una asada de un cultivo fresco de agar Sabouraud en una placa de agar CHROMagar™ *Candida Medium*. (Becton Dickinson).
- Los cultivos fueron incubados a 37° C y examinados visualmente a las 48 y 72 h para evaluar la morfología y el color de las colonias.

Interpretación: Las cepas fueron identificadas en este medio de acuerdo a instrucciones del fabricante. Las colonias de *Candida albicans* presentaron un color de verde claro, las colonias de *Candida tropicalis*, de azul verdoso a azul metálico y las colonias de *Candida krusei*, rosado claro con borde blanquecino.

3.6.4. VITEK®2 COMPACT

Se siguió el inserto de la casa comercial. (BIOMÉRIEUX)

- Antes de utilizar las tarjetas del sistema Vitek 2, cada aislamiento fue subcultivado en agar Sabouraud e incubado durante 48h a 35 °C para asegurar su pureza y viabilidad.
- El inóculo para el sistema Vitek 2 fue preparado a partir de suspensión de levaduras en 3 ml de solución fisiológica –agua destilada (1:1), hasta una turbidez equivalente a 1,8-2,2 de McFarland, utilizando el instrumento DensiChek ® (bioMérieux). Para las pruebas de susceptibilidad a los antifúngicos cada suspensión fue diluida apropiadamente, transfiriendo 280 uL a un tubo con 3 ml de fisiológica –agua destilada (1:1)
- En los inóculos preparados se colocó las tarjetas a usar.
- Los cassettes fueron colocados en el instrumento Vitek 2; las tarjetas se llenaron e incubaron en el equipo y luego leyeron por espectrofotometría.
- Los resultados de CIM se expresaron en µg/ml, de acuerdo a lo procesado por el software del equipo.

3.7. Análisis de datos

Para el análisis de datos se construyó una base de datos y se utilizó pruebas de estadística descriptiva; para la investigación del perfil de la sensibilidad antifúngica se utilizó el software Whonet 5.6.

3.8. Consideraciones éticas

Los datos de los pacientes y sus resultados fueron mantenidos en forma confidencial. Solo la investigadora tuvo acceso a los datos los cuales se conservaron en un registro digital.

IV. RESULTADOS

Las pruebas de sensibilidad se realizaron por la metodología de microdilución del sistema automatizado Vitek®2. Por ser *Candida albicans* la especie más aislada en el estudio se realizó el perfil de sensibilidad frente a los antifúngicos, encontrando una sensibilidad al fluconazol del 38%, al voriconazol un 52% y a la anfotericina B del 100%. (Tabla 1)

Tabla 1

Perfil de sensibilidad antifúngica en Candida sp. aislada de secreciones vaginales de pacientes ambulatorios atendidos en una clínica privada de Lima, junio 2019.

Microorganismo	Número de aislamientos	AMB %S	VOR %S	FLU %S
<i>Candida albicans</i>	50	100	52	38

AMB: Anfotericina, VOR: Voriconazol, FLU: fluconazol, %S: porcentaje de sensibilidad

Fuente: datos de la investigación

Se encontró 50 cepas de *Candida albicans* en este estudio, la totalidad 100% (50/50) fue sensible a la anfotericina B todas con $CMI \leq 1$ mg/L.

Frente al fluconazol el 58 %(29/50) de las cepas aisladas de *Candida albicans* mostraron resistencia, el 38%(19/50) de los aislados fueron sensibles y el 4 %(2/50) de las cepas resultaron con susceptibilidad dosis dependiente.

Mientras que para el voriconazol el 48%(24/50) de las cepas fueron resistentes y el 52% (26/50) de los aislados fueron sensibles. (Tabla 2)

Tabla 2

Distribución de Criterios interpretativos a los Antifúngicos; fluconazol, voriconazol y anfotericina B de Candida albicans aislada de secreciones vaginales de pacientes ambulatorios atendidos en una clínica privada de Lima, junio 2019.

Nombre del antibiótico	Puntos de							Rango	
	corte		%R	%SDD	%S	%R95%	%I.C.	CIM50	CIM90
Anfotericina B	S<=1	R>1	0	0	100	0.0-8.9	0.5	0.5	0,25 - 1
Fluconazol	S<=2	R>=8	58	4	38	43.3-71.5	8	32	1 - 64-
Voriconazol	S<=.125	R>=1	48	0	52	33.9-62.4	0.125	1	0,12 - 8-

R: Resistente, SDD: susceptibilidad dosis dependiente, S: sensible, CIM: concentración mínima inhibitoria, I.C.: Índice de confianza

Fuente: datos de la investigación.

Se evidenció que la totalidad 100% (2/2) de las cepas de *Candida glabrata* presentan susceptibilidad dosis dependiente al fluconazol. (Tabla 3)

Tabla 3

Distribución de criterios interpretativos al fluconazol de Candida glabrata aislada de secreciones vaginales de pacientes ambulatorios atendidos en una clínica privada de Lima, junio 2019.

Nombre del antibiótico	Puntos de							Rango de	
	corte		%R	%SDD	%R95%	%I.C.	CIM50	CIM90	CIM
Fluconazol	SDD<=32	R>=64	0	100		0.0-80.2	4	8	4 - 8-

R: Resistente, SDD: susceptibilidad dosis dependiente, CIM: concentración mínima inhibitoria, I.C.: Índice de confianza

Fuente: datos de la investigación.

V. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

A partir de los hallazgos encontrados en el presente estudio, se observó que el perfil de sensibilidad al fluconazol fue del 38%, estos resultados concuerdan con los encontrados por Suárez et al. (2015) en Nicaragua que señalaron una sensibilidad al fluconazol del 40 % , también se asemeja al resultado de Pinoncely (2010) en México que encontró que la sensibilidad al fluconazol era de 36.2 % pero los resultados difieren con los estudios de Carlos y Rodríguez (2006) en Lima- Perú que reportaron una sensibilidad al fluconazol de un 87% , también discrepan con los resultados de Dalben et al. (2008) en Brasil que reportaron una sensibilidad al fluconazol de 96.2%, Duque et al. (2009) en Colombia reportaron una sensibilidad al fluconazol del 90%, Perurena et al. (2016) en Cuba reportaron una sensibilidad al fluconazol de 87.5%, Herreras (2017) en Ayacucho -Perú quien reportó una sensibilidad para el fluconazol de 89.5% en *Candida albicans*, Bitew y Abebaw (2018) en Etiopía reportó una sensibilidad al fluconazol del 98 %.

Según Hashemi et al. (2019), en Irán, no informó sensibilidad alguna al fluconazol en las cepas de *Candida albicans*, esto nos demuestra que al ser el fluconazol una terapia de primera línea para el tratamiento de la candidiasis, el uso prolongado de este agente antifúngico ha contribuido al desarrollo de resistencia.

Respecto al voriconazol en este estudio presentó una sensibilidad del 52%, estos resultados difieren con los estudios de Duque et al. (2009) en Colombia reportaron una sensibilidad del 90 % , Perurena et al. (2016) en Cuba reportaron una sensibilidad de 93.7 % , Herreras (2017) en Ayacucho –Perú quien reportó una sensibilidad al 93.7%, Bitew y Abebaw (2018) en Etiopía reporto una sensibilidad 100 %.

Esto nos permite señalar la disminución en la efectividad de estos antifúngicos, debido al uso indiscriminado en el tratamiento con estas drogas.

Por otro lado, en nuestro estudio el 100% de las cepas estudiadas mostraron sensibilidad a la anfotericina B, este resultado coincide con lo reportado por Carlos y Rodriguez (2006), en Perú, quienes reportaron una sensibilidad del 100%, también coincide con Perurena et al. (2016), en Cuba, reportaron una sensibilidad del 100%, además concuerda con Dalben et al. (2008) en Brasil quienes reportaron una alta sensibilidad a la anfotericina B 94.3%. Estos resultados nos refieren que al no ser el antifúngico de elección para el tratamiento de la candidiasis vulvovaginal, este continúa siendo en casi la totalidad de los casos sensible.

VI. CONCLUSIONES

- El perfil de sensibilidad antifúngica de *Candida albicans* aislada de secreciones vaginales de pacientes ambulatorios de una clínica privada de Lima, junio 2019 presentó una sensibilidad al Fluconazol del 38%, al voriconazol del 52% y para Anfotericina B del 100%.
- La resistencia al fluconazol fue del 58 % de las cepas aisladas de *Candida albicans*, y el 4 % de las cepas resultaron con susceptibilidad dosis dependiente; mientras que para el voriconazol el 48% de las cepas fueron resistentes.
- El 100% de las cepas de *Candida glabrata* presentan susceptibilidad dosis dependiente al fluconazol.

VII. RECOMENDACIONES

- Se sugiere hacer estudios donde se halle la sensibilidad de cepas de *Candida no albicans* con un mayor número de cepas, con la finalidad de obtener resultados estadísticamente significativos.
- Considerar realizar estudios que relacionen variables sociodemográficos de pacientes con candidiasis vulvovaginal.
- Se sugiere el uso de agar cromogenico para la siembra de muestras de secreción vaginal para poder detectar la presencia cultivos mixtos.
- Se recomienda identificar la prevalencia de mutaciones en genes asociados a la resistencia a antifúngicos en *Candida spp.* en nuestro medio.

VIII. REFERENCIAS

- Bajo J., Lailla J. y Xercavins J. (2009). *Fundamentos de ginecología*. Panamericana.
- Barrenetxea, G. (2002). Vulvovaginitis candidiásica. *Revista Iberoamericana de micología*, 19(1), pp.22-24. <http://www.reviberoammicol.com/2002-19/022024.pdf>
- Barrionuevo, D. (1995). *Presencia de Candida albicans y los valores de CD4+ en pacientes con infección por VIH*. [Tesis doctoral, Universidad de Granada]. DIGIBUG. <http://hdl.handle.net/10481/1325>
- Bitew, A., & Abebaw, Y. (2018). Vulvovaginal candidiasis: species distribution of Candida and their antifungal susceptibility pattern. *BMC women's health*, 18(1), pp.94.1-94.10. <https://doi.org/10.1186/s12905-018-0607-z>
- Cancelo Hidalgo, M., Beltrán Vaquero, D. , Calaf Alsina, J. , Campillo Arias-Camisón, F., Cano Sánchez, A., Guerra Guirao, J. & Neyro Bilbao, J. (2013). El protocolo de la Sociedad Española de Obstetricia y Ginecología para el diagnóstico y tratamiento de la infección vulvovaginal. Actualización 2012. *Progresos de Obstetricia y Ginecología*, 56 (5), 278-284. <https://doi.org/10.1016/j.pog.2012.09.006>
- Canton, E., Martín, E. y Espinel, A. (2007). Métodos estandarizados por el CLSI para el estudio de la sensibilidad a los antifúngicos (documentos M27-A3, M38-A y M44-A). *Revista Iberoamericana de Micología*, 15(1), pp.1-17. <http://www.guia.reviberoammicol.com/Capitulo15.pdf>
- Carlos, J. y Rodríguez M. (2006). *Determinación del perfil de sensibilidad in vitro frente a antifúngicos en Cándida spp. aisladas de flujo vaginal*. [Tesis de pregrado, Universidad Nacional Mayor de San Marcos]. CYBERTESIS. <https://hdl.handle.net/20.500.12672/5920>
- Castro-Méndez, C., García-Sánchez, E. y Martín-Mazuelos, E. (2019). Actualización de los métodos de estudio de sensibilidad in vitro a los antifúngicos. *Enfermedades*

Infeciosas 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)

Ciudad Reynaud, A. (2007). Infecciones vaginales por Cándida: Diagnóstico y tratamiento. *Revista Peruana De Ginecología Y Obstetricia*, 53(3), pp. 159–166.
<https://doi.org/10.31403/rpgo.v53i1005>

Dalben Dota, K., Shinobu Shinobu, C., Patussi, E., Lopes Consolaro, M. y Estivalet Svidzinski, T. (2008). Susceptibilidad de levaduras vaginales a los antifúngicos más utilizados en Maringá, Paraná, Brasil. *Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana*, 42 (4), pp. 561-566. <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=53516744008>

Duque, C., Gómez, B., Uribe, O., Alarcón, J., Soto, F., Uran, L. & Montiel, S. (2009). Caracterización de la Candidiasis Vulvovaginal en Mujeres de la Ciudad de Medellín, Colombia. *Nova*, 7(12), pp. 157–160. <https://doi.org/10.22490/24629448.431>

Figueras, C., Diaz, C., García, J., Navarro, M., Ruiz, J., Rossich, R., Rumbao, J., Frick, M. y Roselló, M. (2011). Recomendaciones de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica sobre diagnóstico y tratamiento de la candidiasis invasiva. *Anales de Pediatría*, 74(5), pp. 337. e1-337.e17. <http://doi.org/10.1016/j.anpedi.2010.12.012>

Fuentes, M., Hermosilla, G., Alburquenque, C., Falconer, M., Amaro, J. y Tapia, C. (2014). Caracterización de los mecanismos de resistencia a azoles en aislados clínicos chilenos de *Candida albicans*. *Revista chilena de infectología*, 31 (5), 511-517. <https://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182014000500001>

Giusano, G., Rojas, F., Toma, S. y Mangiaterra, M. (2009). Frecuencia y perfil antifúngico de especies de *Candida* spp. aisladas de exudados vaginales de niñas premenárquicas. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 27(7), p. 428.
<https://doi.org/10.1016/j.eimc.2008.07.009>

- Gómez, C. (2010). Resistencia de levaduras del género *Candida* al fluconazol. *Infectio*, 14(S2), pp. S172-S180. http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0123-93922010000600009&lng=en&tlng=es
- Guerrero, J. (2016). *Identificación, susceptibilidad y distribución de especies de Cándida*. [Tesis de pregrado, Pontificia Universidad Católica del Ecuador]. Repositorio PUCE. <http://repositorio.puce.edu.ec/handle/22000/12484>
- Guevara, J., Bejar, V., Cáceres, A. y Valencia, E. (2000). Variedades de *Candida* en mujeres con flujo vaginal anormal. *Anales de la Facultad de Medicina*, 61(1), pp.51-54. http://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/anales/v61_n1/candida.htm
- Guevara, M., Urcia, F. y Casquero, J.(2007). Manual de procedimientos y técnicas de laboratorio para la identificación de los principales hongos oportunistas causantes de micosis humanas. Instituto Nacional de Salud. *Serie de Normas Técnicas*, 44, pp. 1-100. <http://www.ins.gob.pe/insvirtual/images/otrpubs/pdf/Manual%20Hongos.pdf>
- Hashemi, S. E., Shokohi, T., Abastabar, M., Aslani, N., Ghadamzadeh, M., & Haghani, I. (2019). Species distribution and susceptibility profiles of *Candida* species isolated from vulvovaginal candidiasis, emergence of *C. lusitaniae*. *Current medical mycology*, 5(4), pp. 26–34. <https://doi.org/10.18502/cmm.5.4.2062>
- Herreras, L. (2017). *Resistencia a antifúngicos de elección de especies de Candida aisladas de pacientes con candidiasis vaginal, Ayacucho 2017*. [Tesis de pregrado, Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga]. Repositorio Institucional UNSCH. <http://repositorio.unsch.edu.pe/handle/UNSCH/2843>
- Higashide, K., Aman, R. y Yamamuro, O. (1988). Clinical characteristic correlated with different fungi causing vulvovaginal mycosis. *Mycoses*; 31(4), pp. 213-225. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0507.1988.tb03869.x>

- Laforet, L. (2010). *Estudio de Pga 26, una proteína implicada en la arquitectura de la pared celular de Candida albicans*. [Tesis doctoral, Universidad de Valencia.]. Tesis Doctorals en Xarxa: <https://www.tdx.cat/handle/10803/31891>
- López-Ávila, K., Dzul-Rosado, K., Lugo-Caballero, C., Arias-León, J. & Zavala-Castro, J. (2016). Mecanismos de resistencia antifúngica de los azoles en *Candida albicans*. Una revisión. *Revista biomédica*, 27(3), 127-136. <https://doi.org/10.32776/revbiomed.v27i3.541>
- Mandel G, Bennett J. y Dolin R. (2006). *Enfermedades infecciosas: principios y práctica*. (6^a ed.). Elsevier España.
- Ministerio de Salud. (23 de Abril de 2009). *Norma Técnica de Salud para el Manejo de Infecciones de Transmisión Sexual en el Perú*. https://docs.bvsalud.org/biblioref/2019/02/969122/rm_263-2009_minsa.pdf
- Muñoz, V. (2012). *Caracterización fenotípica y molecular de Candida albicans y Candida dubliniensis en muestras clínicas*. [Tesis de pregrado, Universidad Austral de Chile]. Tesis electrónicas UACH. <http://cybertesis.uach.cl/tesis/uach/2012/fcm971c/doc/fcm971c.pdf>
- Perurena Lancha, M., Pérez Muñoz, Y., Fernández Andreu, C., Martínez Machín, G. & Illnait Zaragoz, M. (2016). Susceptibilidad antifúngica de aislados vaginales de *Candida* spp.. *Revista Cubana de Medicina Tropical*, 68(3), 248-254. http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0375-07602016000300007&lng=es&tlng=es.
- Pinoncely, N. (2010). *Prevalencia de la resistencia a antifúngicos y de mutaciones en genes asociados en especies de Candida aisladas de pacientes ginecológicas*. [Tesis de maestría, Centro de Investigación Científica y de Educación Superior de Ensenada].

Repositorio Institucional de
CICESE. <https://cicese.repositorioinstitucional.mx/jspui/handle/1007/528>

Rivas-Gonzales, A., Cardona-Castro, N. (2009). Antimicóticos de uso sistémico: ¿Con que opciones terapéuticas contamos?. *CES Medicina*, 23(1), pp. 61-76.
<https://revistas.ces.edu.co/index.php/medicina/article/view/1004>

Saldarriaga, W. y Artuz, A. (2010). *Fundamentos de ginecología y obstetricia*. Programa Editorial Universidad del Valle. <https://doi.org/10.25100/peu.56>

Suárez A., Castillo I. y Octavio L. (2015). *Perfil de resistencia micótica de Candida sp. al clotrimazol, fluconazol y nistatina en mujeres durante la segunda mitad del embarazo con candidiasis vulvo-vaginal atendidas en el hospital L. F. M. en el período de Octubre-Noviembre de 2015*. [Tesis doctoral, Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua]. *Repositorio Institucional UNAN-Managua*.
<http://repositorio.unan.edu.ni/id/eprint/1628>

Tapia, Cecilia (2005). Mecanismos de acción, reacciones adversas y nuevos antimicóticos *Medwave*, 5(4). <http://dx.doi.org/10.5867/medwave.2005.04.3548>

Vélez, H. y Montoya, F., (1987). Vulvovaginitis candidiásica: patogénesis, recurrencias y tratamiento. *Acta médica Colombiana*, 12(3), pp. 252-256.

Koneman, E., Winn, W., Allen, S., Janda, W., Procop, G., Schreckenberger, P. y Woods, G. (2008). *Koneman. Diagnóstico microbiológico texto y atlas en color* (6^a ed.). Panamericana.

Zapata González, F. y Cardona Castro, N. (2012). Lo que debemos saber sobre los métodos de sensibilidad a los antifúngicos. *CES Medicina*, 26 (1), pp. 71-83.
http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-87052012000100007&lng=en&tlng=es

Zurita Macalupú, Susana. (2018). Situación de la resistencia antifúngica de especies del género *Candida* en Perú. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*, 35(1), pp. 126-131. <https://dx.doi.org/10.17843/rpmesp.2018.351.3563>

IX. ANEXOS**Anexo A. Ficha de recolección de datos.****FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

- Código:

- Edad:

- Fecha de ingreso:

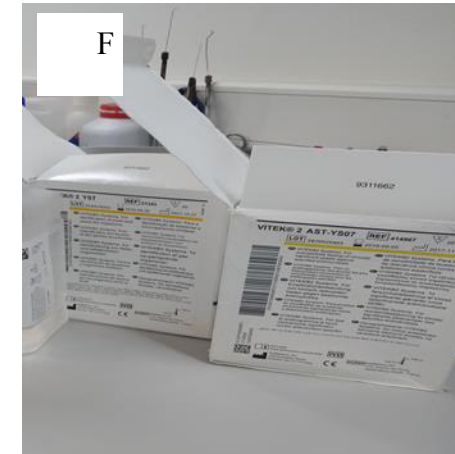
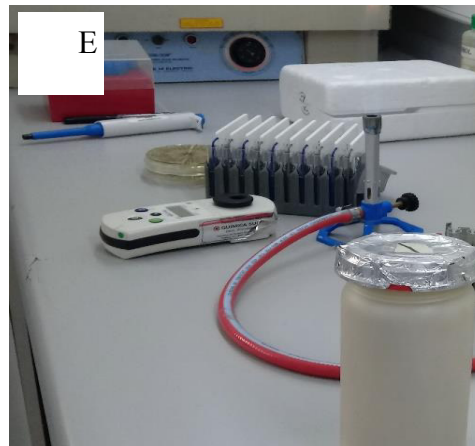
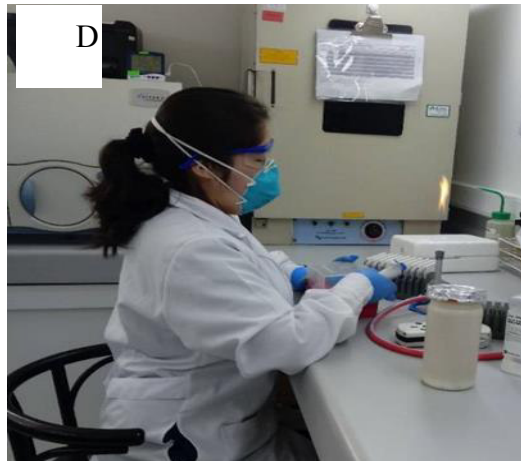
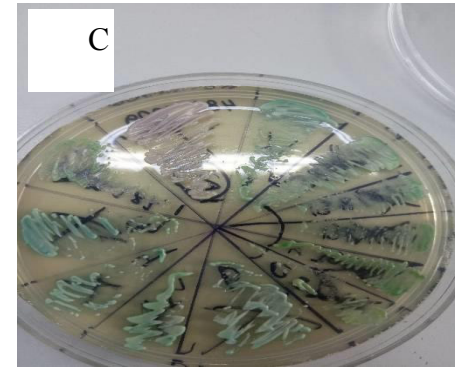
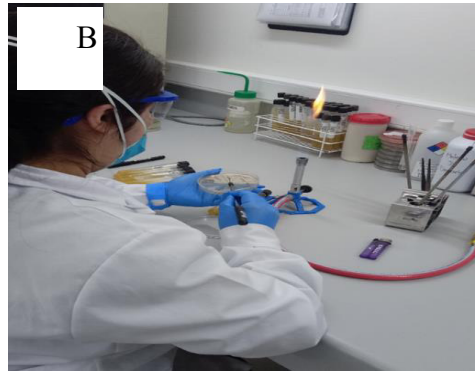
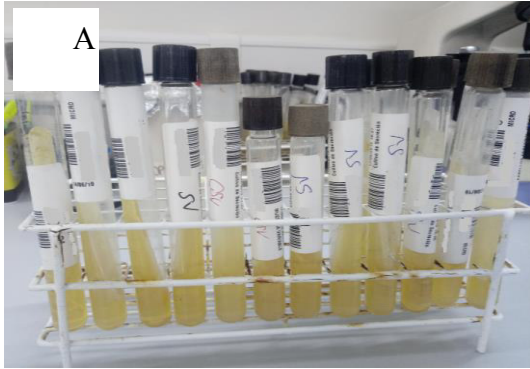
- Resultado del cultivo realizado:
 - Positivo a *Candida sp.* ()
 - Negativo a *Candida sp.* ()

Agente identificado: _____

CIM de Anfotericina B: _____ (S) – (R)

CIM de Fluconazol: _____ (S) – (SDD) – (R)

CIM de Voriconazol: _____ (S) – (I) – (R)

Anexo B. Fotografías

A: Cultivos positivos con colonias característica de *Candida sp.* en agar Sabouraud, **B:** Resiembra de los cultivos positivos en CHROMagar™ Candida Medium, **C:** Colonias de *Candida sp.* en agar CHROMagar™ Candida Medium. **D, E, F:** procesamiento para el ingreso en el sistema automatizado Vitek®2 para identificar y establecer el patrón de sensibilidad de *Candida sp.* frente a los antifúngicos.

Anexo C. Matriz de Consistencia

TÍTULO	PROBLEMA	OBJETIVOS	VARIABLES	METODOLOGÍA
Perfil de sensibilidad antifúngica en <i>Candida sp.</i> aislada de secreciones vaginales de pacientes ambulatorios de una clínica privada de Lima, junio 2019.	<p>PROBLEMA GENERAL</p> <p>¿Cuál es el perfil de sensibilidad antifúngica en <i>Candida sp.</i> aislada de secreciones vaginales de pacientes ambulatorios de una clínica privada de Lima, junio 2019?</p> <p>PROBLEMA ESPECÍFICO</p> <p>¿Cuál es la distribución de criterios interpretativos a los antifúngicos; fluconazol, voriconazol y anfotericina B de <i>Candida albicans</i> aislada de secreciones vaginales de pacientes ambulatorios de una clínica privada de Lima, junio 2019?</p>	<p>OBJETIVO GENERAL:</p> <p>Determinar el perfil de sensibilidad antifúngica en <i>Candida sp.</i> aislada de secreciones vaginales de pacientes ambulatorios de una clínica privada de Lima, junio 2019.</p> <p>OBJETIVO ESPECÍFICO</p> <p>Determinar la distribución de criterios interpretativos a los antifúngicos; fluconazol, voriconazol y anfotericina B de <i>Candida albicans</i> aislada de secreciones vaginales de pacientes ambulatorios de una clínica privada de Lima, junio 2019.</p>	<p>Perfil de sensibilidad antifúngica de <i>Candida sp.</i></p> <p>Candidiasis vulvovaginal.</p>	<p>TIPO DE INVESTIGACIÓN</p> <p>Descriptivo, prospectivo y de corte transversal. Diseño no experimental.</p> <p>POBLACIÓN</p> <p>Estuvo conformada por pacientes con diagnóstico clínico de vulvovaginitis atendidas en una clínica privada ubicada en la ciudad de Lima-Perú.</p>

	<p>¿Cuál es la distribución de criterios interpretativos al fluconazol de <i>Candida glabrata</i> aislada de secreciones vaginales de pacientes ambulatorios de una clínica privada de Lima, junio 2019?</p>	<p>Determinar la distribución de criterios interpretativos al fluconazol de <i>Candida glabrata</i> aislada de secreciones vaginales de pacientes ambulatorios de una clínica privada de Lima, junio 2019.</p>		<p>MUESTRA</p> <p>Estuvo conformada por 159 cultivos de secreción vaginal de donde se investigó <i>Candida sp.</i></p>
--	--	--	--	---