



# UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

EVALUACIÓN DE SUSCEPTIBILIDAD POR COLORIMETRÍA EN  
*CÁNDIDA SPP* OBTENIDAS EN GESTANTES DEL HOSPITAL  
OBSTÉTRICO ÁNGELA LOAYZA DE OLLAGUE.

AVILA TANDAZO MARLY KATHERINE  
BIOQUÍMICA FARMACÉUTICA

VILLACIS VILLACIS ANNY GABRIELA  
BIOQUÍMICA FARMACÉUTICA

MACHALA  
2019



# UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

Evaluación de susceptibilidad por colorimetría en *Cándida spp*  
obtenidas en gestantes del Hospital Obstétrico Ángela Loayza de  
Ollague.

AVILA TANDAZO MARLY KATHERINE  
BIOQUÍMICA FARMACÉUTICA

VILLACIS VILLACIS ANNY GABRIELA  
BIOQUÍMICA FARMACÉUTICA

MACHALA  
2019



# UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

TRABAJO TITULACIÓN  
TRABAJO EXPERIMENTAL

Evaluación de susceptibilidad por colorimetría en *Cándida spp* obtenidas en gestantes del Hospital Obstétrico Ángela Loayza de Ollague.

AVILA TANDAZO MARLY KATHERINE  
BIOQUÍMICA FARMACÉUTICA

VILLACIS VILLACIS ANNY GABRIELA  
BIOQUÍMICA FARMACÉUTICA

SILVERIO CALDERON CARMEN ELIZABETH

MACHALA, 18 DE SEPTIEMBRE DE 2019

MACHALA  
2019

## Nota de aceptación:

Quienes suscriben, en nuestra condición de evaluadores del trabajo de titulación denominado Evaluación de susceptibilidad por colorimetría en *Cándida spp* obtenidas en gestantes del Hospital Obstétrico Ángela Loayza de Ollague., hacemos constar que luego de haber revisado el manuscrito del precitado trabajo, consideramos que reúne las condiciones académicas para continuar con la fase de evaluación correspondiente.

---

SILVERIO CALDERÓN CARMEN ELIZABETH

0702531351

TUTOR - ESPECIALISTA 1

---

SERAFIN ALVAREZ DIANA HAYDÉE

0919075259

ESPECIALISTA 2

---

LOGRONO BARRIONUEVO JORGE ISRAEL

1705120192

ESPECIALISTA 3

Machala, 18 de septiembre de 2019

## Urkund Analysis Result

**Analysed Document:** tesis urkund.docx (D55167718)  
**Submitted:** 9/1/2019 6:19:00 PM  
**Submitted By:** annygab.94@hotmail.com  
**Significance:** 0 %

### Sources included in the report:

informacion.docx (D26003491)

### Instances where selected sources appear:

1

# CLÁUSULA DE CESIÓN DE DERECHO DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO DIGITAL INSTITUCIONAL

Las que suscriben, AVILA TANDAZO MARLY KATHERINE y VILLACIS VILLACIS ANNY GABRIELA, en calidad de autoras del siguiente trabajo escrito titulado Evaluación de susceptibilidad por colorimetría en *Cándida spp* obtenidas en gestantes del Hospital Obstétrico Ángela Loayza de Ollague., otorgan a la Universidad Técnica de Machala, de forma gratuita y no exclusiva, los derechos de reproducción, distribución y comunicación pública de la obra, que constituye un trabajo de autoría propia, sobre la cual tienen potestad para otorgar los derechos contenidos en esta licencia.

Las autoras declaran que el contenido que se publicará es de carácter académico y se enmarca en las disposiciones definidas por la Universidad Técnica de Machala.

Se autoriza a transformar la obra, únicamente cuando sea necesario, y a realizar las adaptaciones pertinentes para permitir su preservación, distribución y publicación en el Repositorio Digital Institucional de la Universidad Técnica de Machala.

Las autoras como garantes de la autoría de la obra y en relación a la misma, declaran que la universidad se encuentra libre de todo tipo de responsabilidad sobre el contenido de la obra y que asumen la responsabilidad frente a cualquier reclamo o demanda por parte de terceros de manera exclusiva.

Aceptando esta licencia, se cede a la Universidad Técnica de Machala el derecho exclusivo de archivar, reproducir, convertir, comunicar y/o distribuir la obra mundialmente en formato electrónico y digital a través de su Repositorio Digital Institucional, siempre y cuando no se lo haga para obtener beneficio económico.

Machala, 18 de septiembre de 2019

AVILA TANDAZO MARLY KATHERINE  
0705471266

VILLACIS VILLACIS ANNY GABRIELA  
0708469038

## RESÚMEN

La candidiasis vulvovaginal a nivel mundial representa un problema de salud, que afecta principalmente a las mujeres embarazadas, causando pérdida de confianza, molestia e incomodidad y en algunos de los casos complicaciones en el embarazo, que puede inducir abortos espontáneos, parto prematuro, estrés emocional, corioamnionitis por *Cándida*, infección cutánea neonatal, neumonía fúngica, afectando al recién nacido. En el embarazo es muy común la candidiasis vulvovaginal debido a los cambios hormonales que se presentan durante el estado gestacional, aumentando el nivel de estrógenos, afectando a la flora normal de la vagina permitiendo que las especies de *Cándida* logren colonizar el tracto genital femenino y causando candidiasis vulvovaginal.

Las pruebas de susceptibilidad para especies de *Cándida* son de gran importancia ya que nos permite la elección del antifúngico idóneo para tratar cualquier tipo de infección fúngica. Y debido a que en los últimos años se ha incrementado la resistencia de las especies de *Cándida* a los azoles se ha planteado "Evaluar la susceptibilidad mediante el método colorimétrico (Integral Yeast System Plus) en *Cándida spp* para la determinación de la eficacia de los antifúngicos" a través del estudio experimental, descriptivo, transversal, constituida por una muestra de 100 mujeres del Hospital Obstétrico Ángela Loayza de Ollague en el tercer trimestre de gestación entre edades de 19 a 30 años, las muestras de secreción vaginal obtenidas se le realizaron análisis microscópicos, macroscópicos y se aplicó el método colorimétrico Integral Yeast System Plus, se logró establecer la incidencia de las especies de *Cándida* aplicando fórmula, obteniendo la incidencia de 20 por cada 100 gestantes. En la identificación de especies, *Cándida Albicans* es la especie que con mayor frecuencia se aisló (72%), seguido de *Cándida Glabrata* (19%), y en menor porcentaje las especies como: *Cándida Krusei* (5%), *Cándida Tropicalis* (3%) y *Cándida Parapsilosis* (1%). Para cada especie de *Cándida* se determinó la sensibilidad (S), Intermedio (I) y Resistencia (R) frente a los antifúngicos.

*Cándida Albicans* es Sensible (S) a la Nistatina (1.25ug/ml), Flucitosina (16ug/ml). Intermedio (I) para Anfotericina B (2ug/ml), Clotrimazol (1ug/ml), Miconazol

(1ug/ml), Itraconazol (1ug/ml) y Voriconazol (2ug/ml) y Resistente (R) al Econazol (2ug/ml), Ketoconazol (0.5ug/ml) y Fluconazol (4mg/L).

*Cándida Glabrata* es Sensible (S) a Nistatina (1.25ug/ml). Es Intermedio (I) a la Anfotericina B (2ug/ml), Econazol (2ug/ml), Ketoconazol (0.5ug/ml), Miconazol (1ug/ml), Itraconazol (1ug/ml), Voriconazol (2ug/ml), y Resistente (R) a la Flucitosina (16ug/ml), Clotrimazol (1ug/ml) y Fluconazol (4mg/L).

*Cándida Krusei* es Sensible (S) a la Nistatina (1.25ug/ml), Clotrimazol (1ug/ml), Miconazol (1ug/ml), Voriconazol (2ug/ml). Es Intermedio (I) a la Anfotericina B (2ug/ml), Econazol (2ug/ml), y Resistente (R) a la Flucitosina (16ug/ml), Ketoconazol (0.5ug/ml), Itraconazol (1ug/ml), Fluconazol (4mg/L).

*Cándida Tropicalis* es Sensible (S) al Ketoconazol (0.5ug/ml). Es Intermedio (I) a la Nistatina (1.25ug/ml), Flucitosina (16ug/ml), Clotrimazol (1ug/ml), Voriconazol (2ug/ml) y Resistente (R) a la Anfotericina B (2ug/ml), Econazol (2ug/ml), Miconazol (1ug/ml), Itraconazol (1ug/ml) y Fluconazol (4mg/L).

*Cándida Parapsilosis* demuestra es Sensible (S) a la Nistatina (1.25ug/ml), Econazol (2ug/ml), Clotrimazol (1ug/ml), Miconazol (1ug/ml), Itraconazol (1ug/ml), es Intermedio (I) a la Flucitosina (16ug/ml), Ketoconazol (0.5ug/ml), y Resistente (R) a la Anfotericina B (2ug/ml), Voriconazol (2ug/ml), Fluconazol (4mg/L).

**PALABRAS CLAVES:** /Cándida / Antifúngicos/ Susceptibilidad /Embarazo /Microbiología.



## ABSTRACT

Vulvovaginal candidiasis worldwide represents a health problem, which mainly affects pregnant women, causing loss of confidence, discomfort and discomfort and in some cases of complications in pregnancy, which can induce spontaneous abortions, premature delivery, stress emotional, *Cándida* chorioamnionitis, neonatal skin infection, fungal pneumonia, affecting the newborn. In pregnancy, vulvovaginal candidiasis is very common due to hormonal changes that occur during gestational state, they can affect the level of estrogens, affecting the normal flora of the vagina, the species of *Cándida* that are registered to colonize the genital tract Feminine and causative vulvovaginal candidiasis.

Susceptibility tests for *Cándida* species are of great importance, since it allows us to choose the ideal antifungal to treat any type of fungal infection. And because in recent years the resistance of *Cándida* species to azoles has increased, `` Evaluate susceptibility by means of the colorimetric method (Integral Yeast System Plus) in *Cándida spp* for the variation of the efficacy of antifungal 'through the experimental, descriptive, cross-sectional study, consisting of a sample of 100 women from the Ángela Loayza de Ollague Obstetric Hospital in the third trimester of gestation between ages 19 to 30 years, vaginal secretion samples obtained microscopic, macroscopic analysis and the Yeast System Plus Integral colorimetric method was applied, the incidence of *Cándida* species can be established by applying formula, obtaining the incidence of 20 per 100 pregnant women. In the identification of species, *Cándida Albicans* is the species that most frequently was isolated (72%), followed by *Cándida Glabrata* (19%), and to a lesser extent species such as: *Cándida Krusei* (5%), *Cándida Tropicalis* (3 %) and *Cándida Parapsilosis* (1%). For each species of *Cándida*, sensitivity (S), Intermediate (I) and Resistance (R) against antifungals were determined.

*Cándida Albicans* is sensitive to nystatin (S) (1.25ug / ml), flucytosine (16ug / ml). Intermediate (I) for amphotericin B (2 µg / ml), clotrimazole (1 µg / ml), miconazole (1 µg / ml), itraconazole (1 µg / ml) and voriconazole (2 µg / ml) and econazole resistant (R) (2 µg / ml), Ketoconazole (0.5 g / ml) and fluconazole.

*Cándida Glabrata* is sensitive (S) to nystatin (1.25ug / ml). It is intermediate (I) to amphotericin B (2ug / ml), Econazol (2ug / ml), ketoconazole (0.5ug / ml), miconazole (1ug / ml), itraconazole (1ug / ml), voriconazole (2ug / ml) and Resistant (R) to Flucytosine (16ug / ml), Clotrimazole (1ug / ml) and Fluconazole (4mg / L).

*Cándida Krusei* is sensitive (S) to nystatin (1.25ug / ml), clotrimazole (1ug / ml), miconazole (1ug / ml), voriconazole (2ug / ml). It is Intermediate (I) to Amphotericin B (2ug / ml), Econazol (2ug / ml) and Flucytosine Resistant (R) (16ug / ml), Ketoconazole (0.5ug / ml), Itraconazole (1ug / ml), Fluconazole (4 mg / l).

*Cándida Tropicalis* is sensitive (S) to ketoconazole (0.5ug / ml). It is intermediate (I) to nystatin (1.25ug / ml), flucytosine (16ug / ml), clotrimazole (1ug / ml), voriconazole (2ug / ml) and resistant (R) to amphotericin B (2ug / ml), econazole ( 2 g / ml), miconazole (1 g / ml), itraconazole (1 g / ml) and fluconazole (4 mg / l).

*Cándida Parapsilosis* shows that it is sensitive (S) to nystatin (1.25ug / ml), Econazol (2ug / ml), clotrimazole (1ug / ml), miconazole (1ug / ml), itraconazole (1ug / ml), is intermediate (I) to Flucytosine (16ug / ml), Ketoconazole (0.5ug / ml) and Resistant (R) to Amphotericin B (2ug / ml), Voriconazole (2ug / ml), Fluconazole (4mg / L).

**KEYWORDS:** / Candida / Antifungals / Susceptibility / Pregnancy / Microbiology.

## ÍNDICE DE CONTENIDO

RESÚMEN .....	1
ABSTRACT.....	3
INTRODUCCIÓN.....	13
CAPÍTULO I.....	14
1.1. EL PROBLEMA .....	14
1.2. JUSTIFICACIÓN.....	15
1.3. OBJETIVOS.....	16
1. OBJETIVO GENERAL.....	16
2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	16
1.4. HIPÓTESIS.....	16
1.5. VARIABLES .....	16
CAPÍTULO II.....	17
2.1. Infecciones de Transmisión Sexual.....	17
2.1.1. Vaginosis bacteriana.....	17
2.1.2. Candidiasis Vulvovaginal (CVV).....	18
2.1.3. Tricomoniasis vaginal.....	18
2.1.4. Sífilis.....	18
2.1.5. Virus de Papiloma Humano (VPH) .....	18
2.2. Generalidades de los hongos .....	19
2.3. Micosis Oportunistas .....	20
2.4. Generalidades de <i>Cándida</i> .....	21
2.4.1. Historia .....	21
2.4.2. Taxonomía del género <i>Cándida</i> .....	22
2.4.3. Especies de <i>Cándida</i> de interés clínico.....	22
2.5. Candidiasis Vulvovaginal .....	24
2.5.1. Agente etiológico .....	25
2.5.2. Flora normal de la vagina .....	25
2.5.3. Epidemiología de la candidiasis vulvovaginal .....	26
2.5.4. Patogenia .....	27
2.6. Factores de riesgo para la colonización de <i>Cándida</i> .....	28
2.6.1. Candidiasis en el embarazo .....	29

2.6.2.	Manifestaciones clínicas .....	31
2.7.	Diagnóstico de laboratorio .....	32
2.7.1.	Toma de muestra .....	32
2.7.2.	Análisis en fresco .....	32
2.7.2.1.	KOH al 10%.....	32
2.7.2.2.	Tinción de Gram.....	32
2.7.2.3.	Tinción de Azul de Lactofenol.....	33
2.7.3.	Medios de cultivos para la identificación de <i>Cándida</i> .....	35
2.7.3.1.	Medio de cultivo Saboraud Dextrosa Agar (SDA) .....	35
2.7.4.	Tubo Germinal.....	37
2.7.5.	Prueba de Clamydospora.....	38
2.7.6.	Asimilación de Carbohidratos.....	38
2.7.7.	Morfología de <i>Cándida Albicans</i> .....	39
2.8.	Antifúngicos.....	44
2.8.4.	Tratamiento de candidiasis en mujeres embarazadas .....	53
2.8.5.	Mecanismos de resistencia a los antifúngicos .....	54
2.8.6.	Pruebas rápidas para la identificación de <i>Cándida</i> .....	56
2.9.	Integral System Yeast Plus .....	59
CAPÍTULO III.....		63
3.1.	Objeto de estudio .....	63
3.2.	Lugar de estudio.....	63
3.3.	Periodo de estudio .....	63
3.4.	Diseño de estudio.....	64
3.5.	Población y universo de estudio .....	64
3.6.	Selección y tamaño de la muestra .....	64
3.6.1.	Criterio de inclusión .....	65
3.6.2.	Criterios de exclusión .....	65
3.7.	Métodos de laboratorio .....	66
3.7.1.	Métodos cualitativos .....	66
3.7.2.	Métodos cuantitativos.....	66
3.8.	Técnicas de laboratorio .....	67
3.9.	Materiales de laboratorio.....	68
3.10.	Antecedentes de la metodología.....	69
3.11.	Ubicación del desarrollo del estudio .....	69
3.12.	Metodología .....	70

3.12.1. Procedimiento para la toma de muestra .....	71
<b>CAPÍTULO IV</b> .....	76
4.1. RESULTADOS .....	76
4.2. DISCUSIÓN .....	84
4.3. CONCLUSIONES .....	90
4.4. RECOMENDACIONES .....	91
4.5. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	92
ANEXOS	96

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 Composición de una célula fúngica.....	19
Figura 2 especuloscopia del cérvix, con flujos asociados a candidiasis vaginal .	24
Figura 3 Manifestaciones clínicas que se presentan en la candidiasis vaginal .....	31
Figura 4 Tinción de Gram de las muestras de secreciones vaginales, presencia de pseudohifas y blastoconidios.....	33
Figura 5 Preparación de la impronta para la observación de hongos.....	34
Figura 6 Observación de conidios e hifas .....	35
Figura 7 Observación de levaduras en gemación.....	35
Figura 8 Colonias de <i>Cándida Albicans</i> en Agar Saboraud.....	36
Figura 9 Cultivo Mixto de <i>Cándida Albicans</i> y <i>Cándida Krusei</i> en Agar CHROMagar <i>Cándida</i> .....	37
Figura 10 Presencia de Colonias verdes de <i>Cándida Albicans</i> en Agar CHROMagar <i>Cándida</i> .....	37
Figura 11 Presencia de tubos germinales en la especie de <i>Cándida Albicans</i> .....	38
Figura 12 Tubo germinal negativo para especies No-Albicans .....	38
Figura 13 Observación en fresco de blastoconidios y pseudohifas.....	39
Figura 14 Estructura química Nistatina.....	44
Figura 15 Sitio de acción en la célula fúngica donde actúan los Polienos.....	45
Figura 16 Mecanismo de acción de la anfotericina B .....	45
Figura 17 Estructura Química Anfotericina B .....	46
Figura 18 Estructura química de la Flucitosina.....	47
Figura 19 Sitio de acción en la célula fúngica donde actúan las Pirimidinas Fluoradas .....	48
Figura 20 Estructura química Econazol .....	48
Figura 21 Estructura química Miconazol .....	49
Figura 22 Estructura química Clotrimazol.....	50
Figura 23 Estructura química Ketoconazol.....	50
Figura 24 Estructura química Fluconazol .....	51
Figura 25 Estructura química Itraconazol .....	52
Figura 26 Estructura química Voriconazol .....	52
Figura 27 Sitio de acción de la célula fúngica donde actúan el Grupo Azoles ....	53
Figura 28 Prueba API 20 canda- AUX kit para la identificación de especies de <i>Cándida</i> .....	57
Figura 29 Colonias azules de <i>Cándida Albicans</i> en el sistema <i>Cándida</i> ID .....	58
Figura 30 MicroScan para identificación de especies de <i>Cándida</i> .....	58
Figura 31 Panel Integral System Yeast Plus para la identificación de levaduras .	59
Figura 32 Interpretación de la Susceptibilidad de Antimicótico.....	60
Figura 33 Lectura de kit a través de numeraciones para la identificación de la especie.....	62

Figura 34 Ubicación del Hospital Obstétrico Ángela Loayza de Ollague .....	63
Figura 35 Localización del Área de microbiología del Hospital Obstétrico Ángela Loayza de Ollague.....	70
Figura 36 Área específica para la toma de muestra de secreciones vaginales .....	70
Figura 37 Introducción del espéculo vaginal, observándose el cuello uterino de la mujer .....	71
Figura 38 Hisopos estériles para la toma de muestra .....	72
Figura 39 Determinación de pH, y tubos de ensayo para la observación de examen en fresco .....	72
Figura 40 Observación al microscopio de las muestras de secreción vaginal .....	73
Figura 41 Estriado en caja Petri con el medio de cultivo Saboraud.....	73
Figura 42 Caja Petri con medio Saboraud rotulada con el código único para cada paciente .....	74
Figura 43 Colonias de Cándida Albicans.....	74
Figura 44 Inoculación de levaduras en el kit Integral System Yeast Plus .....	75
Figura 45 Lectura después de 48 horas del kit.....	75

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1 Taxonomía del Género <i>Cándida</i> .....	22
Tabla 2 Especies de <i>Cándida</i> inoculadas en agar CHROMagar .....	36
Tabla 3 Principales estructuras microscópicas de las levaduras .....	40
Tabla 4 Cuadro comparativo de las especies de <i>Cándida</i> .....	42
Tabla 5 Composición Del Kit Integral System Yeasts Plus.....	61



## ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1 Identificación de especies de <i>Cándida</i> en secreciones vaginales de mujeres embarazadas .....	77
Gráfico 2 Edad de las mujeres embarazadas en relación de las especies de <i>Cándida</i> encontradas en el estudio.....	78
Gráfico 3 Susceptibilidad de <i>Cándida Albicans</i> ante los antifúngicos .....	79
Gráfico 4 Susceptibilidad de <i>Cándida Glabrata</i> ante los antifúngicos .....	80
Gráfico 5 Susceptibilidad de <i>Cándida Krusei</i> ante los antifúngicos.....	81
Gráfico 6 Susceptibilidad de <i>Cándida Tropicalis</i> ante los antifúngicos.....	82
Gráfico 7 Susceptibilidad de <i>Cándida Parapsilosis</i> ante los antifúngicos .....	83

## ÍNDICE DE ANEXOS

Anexo 1 Protocolo de Laboratorio .....	96
Anexo 2 Guía de instrucciones para la toma de muestra .....	97
Anexo 3 Exposición de resultados en el Hospital Obstétrico Ángela Loayza de Ollague .....	98
Anexo 4 Registro de asistencia a la exposición de los resultados en el Hospital Obstétrico Ángela Loayza de Ollague .....	100

## INTRODUCCIÓN

Las infecciones fúngicas ocasionadas por levaduras del género *Cándida* son extremadamente comunes en mujeres de edad reproductiva, y constituyen un motivo de atención médica de salud<sup>1</sup>, representando un 15-20% en consultas ginecológicas<sup>2</sup>.

Según la Organización Mundial de la Salud (2015) cada día 1 millón de personas adquieren una infección de transmisión sexual<sup>3</sup>. Se considera que más de 300 millones de personas de todas las edades sufren una infección fúngica grave cada año en todo el mundo convirtiéndose en un problema de salud<sup>4</sup>.

En países como Europa a la candidiasis se considera como uno de los motivos más comunes asociados a infecciones en el tracto genital, en Estados Unidos y Ecuador es la segunda causa más común de infecciones vaginales representando un 46.1%<sup>3</sup>. La candidiasis recurrente afecta aproximadamente a 307.593 mujeres ecuatorianas de 15 a 50 años<sup>3</sup>.

La candidiasis vulvovaginal tiene su distribución en todo el mundo, afectando a mujeres embarazadas, se estima que la candidiasis vulvovaginal recurrente a nivel mundial afecta a 138 millones de mujeres anualmente<sup>5</sup>, con una prevalencia anual global de 3.871 por 1000000 mujeres; 372 millones de mujeres sufren candidiasis vulvovaginal recurrente durante toda su vida<sup>5</sup>. La Organización de las Naciones Unidas (ONU) estima que la población femenina crecerá de 3-4 millones a 4-181 millones entre los años 2012 y 2030<sup>5</sup>. Para el año 2030 la población de mujeres que padecen candidiasis vulvovaginal recurrente aumentará casi a 158 millones<sup>5</sup>.

Lo que para el año 2030 podría agravar el impacto de la candidiasis vulvovaginal, ya que su diagnóstico es indefinido, la terapia empírica es errónea, la terapia antifúngica es de muy difícil acceso y la aparición de especies de *Cándida*<sup>5</sup> resistentes a los azoles<sup>5</sup>. De tal manera para la identificación precisa de las especies implicadas en la candidiasis junto con la evaluación de la susceptibilidad antimicótica. Se realizará el presente estudio para determinar la susceptibilidad mediante el método colorimétrico (Integral Yeast System Plus) en *Cándida spp*, para evaluar la eficacia de los antifúngicos.

## **CAPÍTULO I.**

### **1.1.EL PROBLEMA**

En el embarazo debido a los cambios hormonales que se desarrollan tienden a aumentar los riesgos de contraer diferentes infecciones una de las cuales es muy común el desarrollo de hongos o alteración de la flora microbiana correspondiente a la vagina. El abuso de antifúngicos es un problema notable en la sociedad y en los últimos años las especies de *Cándida* han generado resistencia por la terapia empírica que se le da.

Debido al incremento de enfermedades fúngicas y al aumento de resistencia a los antifúngicos se desarrollan las pruebas de susceptibilidad para la elección del antifúngico idóneo. Ya que no todas las especies de *Cándida* poseen el mismo patrón de susceptibilidad.

#### **Planteamiento del problema**

¿Cuál es la susceptibilidad mediante el método colorímetro (Integral System Yeast Plus) en *Cándida* spp obtenidas en mujeres gestantes?

## 1.2.JUSTIFICACIÓN

Este estudio es de gran importancia significativa, ya que se encaminará en identificar las especies de *Cándida* que se asocian a una infección en el tracto genital de la mujer.

La candidiasis vulvovaginal puede causar complicaciones en el embarazo, como morbilidad, puede provocar un aborto espontáneo, partos prematuros, y que los recién nacidos carezcan de peso corporal ideal. Al realizar un diagnóstico temprano podemos evitar inconvenientes que se pueden suscitarse en el embarazo.

Este trabajo se lo realizó por la necesidad que las especies de *Cándida* están en aumento y a su vez el incremento de resistencia a los antifúngicos, al realizar las pruebas de susceptibilidad aportamos a la elección del antifúngico adecuado para contrarrestar las infecciones asociadas por *Cándida*.

El Hospital Obstétrico Ándigela Loayza de Ollague, presta servicios de atención a mujeres embarazadas. En el Área de Microbiología del Hospital Obstétrico Ángela Loayza de Ollague se identifican solamente 3 tipos de *Cándida*: *Cándida Albicans*, *Cándida Tropicalis*, *Cándida Krusei* utilizando el CHROMagar Difco *Cándida* y 3 antifúngicos para realizar el antibiograma como Fluconazol, Voriconazol, Nistatina.

Debido a escasez de recursos para la identificación de especies y discos para la susceptibilidad, mediante la realización de la investigación aportamos a la evaluación de la susceptibilidad en *Cándida spp* aplicando el método colorimétrico (Integral System Yeast Plus), aportaremos a la selección del antifúngico apropiado para la infecciones asociadas por *Cándida*.

### **1.3.OBJETIVOS**

#### **1. OBJETIVO GENERAL**

Evaluar la susceptibilidad mediante el método colorimétrico (Integral Yeast System Plus), en *Cándida spp* para la determinación de la eficacia de los antifúngicos.

#### **2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- a) Determinar la incidencia de las especies *Cándida* en gestantes mediante la recolección de datos estadísticos obtenidos en el Hospital Obstétrico Ángela Loayza de Ollague.
- b) Identificar especies de *Cándida spp* a partir de muestras vaginales obtenidas de gestantes que acuden al Hospital Obstétrico Ángela Loayza de Ollague.
- c) Medir la susceptibilidad de *Cándida spp* por método colorimétrico (Integral System Yeast Plus).

### **1.4.HIPÓTESIS**

En las muestras de secreción vaginal de gestantes existe presencia de *Cándida Albicans*, *Cándida Glabrata*, *Cándida Krusei*, *Cándida Tropicalis*, *Cándida Parapsilosis* susceptibles a los antimicóticos por el método colorimétrico.

### **1.5.VARIABLES**

#### **a. VARIABLE INDEPENDIENTE**

Incidencia de *Cándida Albicans*, *Cándida Glabrata*, *Cándida Krusei*, *Cándida Tropicalis*, *Cándida Parapsilosis*)

#### **b. VARIABLE DEPENDIENTE**

Evaluación de la susceptibilidad de *Cándida* mediante el método colorimétrico (Integral System Yeast Plus).

## CAPÍTULO II.

### 2.1. Infecciones de Transmisión Sexual

Se definen como un grupo de patologías causadas por agentes infecciosos como bacterias, hongos y virus que se adquieren durante el contacto sexual: vaginal, anal u oral<sup>6</sup>. El tracto genital es una entrada para diversas enfermedades de transmisión sexual y no sexual, afectando el sistema reproductor femenino y causando flujo vaginal anormal<sup>7 8</sup>.

El flujo vaginal es uno de los síntomas más frecuentes por las cuales las mujeres acuden a la atención primaria de salud y suele ser el segundo problema más común en las mujeres después de los trastornos menstruales<sup>7 8</sup>.

El acrecentamiento de estas enfermedades está en ascenso en algunos países del mundo, por factores como el comportamiento sexual, social, virginidad, facilidad de viajar, precocidad y promiscuidad sexual<sup>6</sup>.

Cuando el tracto vaginal se ve afectado por infecciones vaginales produce un cambio en la flora normal y la pérdida de peróxido de hidrógeno que producen los lactobacilos<sup>9</sup>.

La vaginitis, candidiasis y tricomoniasis constituyen el 90% de las infecciones vaginales en mujeres de edad reproductiva<sup>10</sup>.

#### 2.1.1. Vaginosis bacteriana

Se diagnostica clínica y microbiológicamente en mujeres embarazadas y no embarazadas<sup>11 12</sup>. *Gardnerella Vaginalis* es el agente causal, de manera asintomática se encuentra en 30 a 40% y el 95% se encuentra en pacientes con vaginitis bacteriana<sup>10</sup>. En gestantes y no gestantes las tasas de prevalencia van de 6 a 32%<sup>12</sup>.

Existe una asociación entre la vaginosis bacteriana y el resultado adverso en el embarazo con un parto prematuro<sup>11 12</sup>. El grupo de personas más vulnerable a desarrollar Vaginosis son mujeres afroamericanas, mujeres de escasos recursos económicos y mujeres multíparas<sup>12</sup>.

*Gardnerella Vaginalis* y bacterias anaerobias causan en la vagina un aumento en el pH y produce aminas, como la putrescina, trimetilamina produciendo un olor a pescado descompuesto<sup>10</sup>.

Las manifestaciones clínicas que se presentan es flujo vaginal homogéneo, blanco a veces grisáceo que cubre las paredes de la vagina y de mal olor<sup>11 10</sup>.

### **2.1.2. Candidiasis Vulvovaginal (CVV)**

En mujeres que acuden a los servicios de salud la colonización por *Cándida* es la más frecuente en infecciones de transmisión sexual<sup>12</sup>.

*Cándida Albicans* es el agente causal de la candidiasis vulvovaginal, que ocasiona alteración en la flora normal de la vagina<sup>10</sup>.

### **2.1.3. Tricomoniasis vaginal**

Representa del 15-20%<sup>11</sup>, causada por *Trichomonas Vaginalis*, un protozoo flagelado unicelular que se contagia mediante transmisión sexual, en el hombre se encuentra de manera asintomática<sup>12</sup>.

La infección por el protozoo *Trichomonas Vaginalis* constituye una de las infecciones de transmisión sexual más frecuentes en el mundo, en mujeres embarazadas sintomáticas se pueden desarrollar varias patologías al recién nacido como parto pretérmino, bajo peso al nacer, ruptura prematura de membrana<sup>12</sup>.

Las manifestaciones clínicas que se presentan es flujo vaginal verde-amarillento espumoso, burbujeante, prurito asociado a *Cándida*<sup>10</sup>.

### **2.1.4. Sífilis**

Es una enfermedad infecciosa que se adquiere por contacto sexual y de forma congénita a través de la placenta, causada por la bacteria *Treponema Pallidum*<sup>6</sup>.

### **2.1.5. Virus de Papiloma Humano (VPH)**

Pertenece a la familia *Papillomaviridae* y contagia y se replica en el núcleo de las células epiteliales. Los VPH considerados de alto riesgo que pueden generar lesiones malignas y se asocian a casos de cáncer de cuello uterino, también se



relacionan al desarrollo de neoplasias extracervicales tales como cáncer de vagina, pene, ano, cabeza y cuello<sup>6</sup>.

El 50% de las mujeres adolescentes y adultas jóvenes adquieren la infección VPH en los primeros 4-5 años de tener una vida sexualmente activa, el 25% desarrollan lesiones escamosas epiteliales<sup>9</sup>.

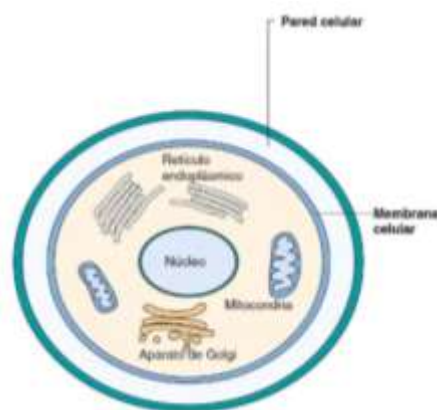
Las infecciones vaginales que no son tratadas a tiempo pueden provocar inflamaciones a nivel pélvico, afección a las trompas de Falopio y como consecuencia causar infertilidad<sup>13</sup>.

## 2.2. Generalidades de los hongos

Los hongos constituyen un grupo variado de microorganismos cuyo propósito es degradar la materia orgánica. Todos los hongos son heterótrofos que se alimentan de materia orgánica muerta, parásitos facultativos, obligados o simbioses<sup>14</sup>.

Son organismos eucariotas y su pared está conformada por quitina (10 a 20%), glucano (50 a 70%)<sup>15</sup>, manano (20%), proteínas (3 al 10%) y lípidos (1 a 5%)<sup>16</sup>, su membrana celular está compuesta por ergosterol<sup>14</sup>.

FIGURA 1 COMPOSICIÓN DE UNA CÉLULA FÚNGICA



Fuente: Murray, P; Rosenthal, K; Pfaller, M; 2014; pág 709

En las últimas dos décadas los hongos se han convertido en una de las causas importantes de enfermedades en el ser humano, especialmente en personas que su organismo se encuentra inmunodeprimido<sup>14</sup>.

Los hongos pueden ser unicelulares o multicelulares, basado en la morfología se divide en levaduras y mohos, morfológicamente la levadura se reproduce mediante gemación o fisión, y da como resultado que a partir de una célula progenitora (madre) produce células hijas. Las células hijas pueden formar pseudohifas<sup>14</sup>.

Los mohos son microorganismos multicelulares que forman estructuras denominadas hifas que se alargan en los extremos mediante un proceso denominado extensión apical, y pueden ser de tipo cenocíticas (muchos núcleos en el citoplasma), todas las hifas de un solo organismo puede formar un micelio<sup>14</sup>.

En el agar y en otras superficies pueden formar colonias de mohos filamentosas, vellosas y lanosas que producen hifas vegetativas e hifas aéreas. Las hifas aéreas pueden producir estructuras conocidas como conidio (reproducción asexual), que se originan mediante gemación o por un proceso tálico, en que las hifas se fragmentan y dan lugar a los artroconidios<sup>14</sup>

El método para la identificación de hongos en género y especie se basa en las características y el desarrollo de los conidios, tamaño y forma. El dimorfismo es otra característica de los hongos porque pueden desarrollarse en forma de levadura y de moho<sup>14</sup>.

### **2.3.Micosis Oportunistas**

Se denominan micosis oportunistas a las infecciones por hongos que por lo general forman parte de los humanos o viven como saprobios en el medio ambiente<sup>14</sup>.

Son termotolerantes. En personas con su sistema inmunológico deprimido tienen la capacidad de presentar cambios tanto en su estructura como en propiedades bioquímicas<sup>16</sup>.

La incidencia de estas infecciones causadas por los hongos *Cándida*, *Aspergillus*, *Cryptococcus Neoformans* y *Zigomicetos* están en incremento causando diversas patologías y alteraciones<sup>16</sup>. En personas con su sistema inmunitario normal puede producir una infección, pero en personas inmunodeprimidas con frecuencia actúa como un patógeno oportunista<sup>14</sup>.

La micosis sistémica genera una alta mortalidad de 10 a 50% a diferencia de las cutáneas y subcutáneas<sup>16</sup>. Se considera que *C. Neoformans* es un patógeno sistémico<sup>14</sup>.

## **2.4.Generalidades de *Cándida***

### **2.4.1. Historia**

Desde la época de Hipócrates (460 a 377 a.C) quien describió placas blanquecinas en la boca<sup>16 17</sup>. En 1846 Langenbeck aisló *Cándida Albicans* a partir de la mucosa bucal de un paciente con tuberculosis<sup>16 17</sup>.

En 1846 Berg describió la relación entre *Cándida Albicans* y candidiasis, fue llamada Monilia Cándida por Bonoerden en 1851<sup>17</sup>. Y reconoció cuales eran las enfermedades que predisponen una infección por *Cándida*<sup>16</sup>.

En 1849 J S Wilkinson describió la localización de *Cándida* en el tracto genital de la mujer<sup>16 18</sup>.

En 1853 Robin cambió el nombre de Oidium Albicans, Res en 1877 Saccharomyces Albicans<sup>17</sup>. Granitz en el mismo año describió la morfología dimórfica<sup>16 17</sup>.

En 1877 Audrey describió las distintas morfologías de *Cándida*<sup>16 17</sup>. *Cándida* es un nombre latino derivado de candidus que significa blanco. En 1898 entró en uso la obra de George Bemard “*Cándida*”, el término Albicans proviene de “albicare que significa blanquear”<sup>17</sup>.

En 1923 Christie Marie Berkhout en su tesis doctoral de la Universidad Utrecht describió las especies del género *Cándida*<sup>17</sup>, en el mismo año se determinó la taxonomía de *Cándida* y planteó el nombre *Cándida* del latín “Toga Cándida” que fue aceptado en el VIII Congreso de Botánica que se aceptó de manera oficial<sup>16 17</sup>.

En 1958 K Benirschke y Raphael describieron candidiasis congénita. En 1955 D J Sullivan identificaron *Cándida Dubliniensis* en la mucosa oral de pacientes con infección de HIV<sup>16</sup>. En 2005 y 2006 se identificaron nuevas especies de *Cándida* respectivamente<sup>16</sup>.

#### 2.4.2. Taxonomía del género *Cándida*

TABLA 1 TAXONOMÍA DEL GÉNERO CÁNDIDA

<b>REINO</b>	Mycetae
<b>FILO</b>	Ascomycota.
<b>SUBFILO</b>	Ascomicotina.
<b>ORDEN</b>	Saccharomycetales.
<b>FAMILIA</b>	Saccharomycetaceae.
<b>GÉNERO</b>	<i>Cándida</i> .
<b>ESPECIES</b>	<i>C. Albicans</i> , <i>C. Krusei</i> , <i>C. Tropicalis</i> , <i>C. Kefyr</i> , <i>C. Glabrata</i> , <i>C. guilliermondii</i> , <i>C. Steallatoidea</i> , <i>C. Parapsilosis</i> , <i>C. Dubliniensis</i> , <i>C. Parapsilosis complex</i> ( <i>C. Orthopsilosis</i> , <i>C. Metapsilosis</i> ).

Fuente: Arenas, R; 2014; pág. 241 y Enan, G; El-Sayed, T; Atef, D; Amer, M;

Mahdy, A; 2015; pág. 116.

#### 2.4.3. Especies de *Cándida* de interés clínico

*Cándida* comprende más de 350 especies heterogéneas, de las cuales algunas están implicadas en enfermedades para los seres humanos y se consideran de interés clínico<sup>17 19</sup>.

***Cándida Albicans***: patógeno fúngico invasivo que mayormente se aísla a partir de muestras clínicas de los seres humanos <sup>7 14</sup>, se encuentra en la flora normal en la piel, cavidad bucal, vagina, tracto gastrointestinal actuando de manera comensal, pero al existir un desequilibrio en la flora actúa como patógeno oportunista<sup>17 20</sup>.

***Cándida Glabrata:*** es la segunda especie aislada más frecuente en humanos, en personas de edad avanzada se ha convertido en un agente comensal<sup>17</sup>, en los últimos años *Cándida Glabrata* ha generado resistencia al tratamiento farmacológico con azoles<sup>14 17</sup>.

Segunda especie más común que causa candidiasis vulvovaginal representa un 5% de las infecciones<sup>21</sup>, se considera un patógeno emergente<sup>14</sup>.

***Cándida Tropicalis:*** se considera una de las especies más patógena de *Cándida* a diferencia de la *Albicans*, se asocia con el desarrollo de infecciones fúngicas profundas y puede llegar a ser más virulenta<sup>17</sup>.

*Cándida Tropicalis* es una especie No- *albicans* que tienen semejanza genéticamente con *Cándida Albicans*<sup>15</sup>.

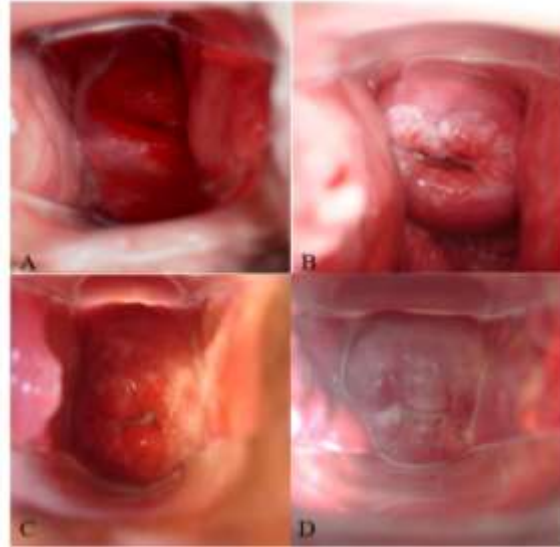
***Cándida Krusei:*** es un patógeno nosocomial fúngico que se encuentra principalmente en pacientes con supresión inmunológica y con neoplasias hematológicas<sup>17</sup>. Es considerada una de las especies que forma parte de la flora normal de la vagina al igual que la especie *Albicans*, también se puede aislar en heces de adultos<sup>17</sup>. *Cándida Krusei* ha llamado la atención su innata resistencia al Fluconazol y Anfotericina B<sup>17</sup>.

***Cándida Parapsilosis:*** es la tercera causa más frecuente de candidemia que son especies de *Cándida* en sangre, especialmente en recién nacidos y paciente con catéteres intravenosos, y usos de drogas por vía intravenosa<sup>17</sup>.

***Cándida Lusitaniae:*** es poco frecuente representa el 1-2%, posee resistencia intrínseca a la Anfotericina B y se localiza en pacientes inmunodeprimidos con tumores malignos hematológicos y en pacientes de unidades de cuidados intensivos<sup>17</sup>.

## 2.5.Candidiasis Vulvovaginal

**FIGURA 2 ESPECULOSCOPIA DEL CÉRVIX, CON FLUJOS ASOCIADOS A CANDIDIASIS VAGINAL**



Fuente: Espinoza, D; Villarroel, O; Maniscalchi, MT; 2016; pág. 722

La candidiasis es una infección del tracto genital inferior que constituyen un motivo de consulta en la atención ginecológica<sup>2 5 22 23 24 25</sup>, por las quejas y los molestias que puede llegar a producir esta infección<sup>26</sup>.

Se estima que el 70-75% de mujeres sanas han experimentado por lo menos un episodio de candidiasis vaginal en su vida<sup>5 7 8 15 21 23 25 27 28 29 30 31 32 33 34</sup>, el 40-50% de las infecciones son recurrentes, es decir diversos episodios de candidiasis vaginal<sup>2 24 28 30 33 35</sup>, y el 5%-10% todas las mujeres desarrollaran candidiasis vulvovaginal<sup>23 30 31</sup>, más de cuatro episodios sintomáticos por año, lo cual es una infección recurrente<sup>27 15 26 33</sup>.

La identificación de especies de *Cándida* es significativo ya que las especies *No-albicans* están aumentando en número y son resistentes a los antifúngicos de uso común<sup>15 36 37</sup>.

### 2.5.1. Agente etiológico

*Cándida Albicans* es el agente causal de esta infección constituye el 80- 90%<sup>11 38 19 22 23 27 32 34 35 39</sup> de las levaduras aisladas en la vagina, mientras que 10-20% se deben a especies como las no Albicans<sup>15 22 23 35</sup>.

Candidiasis vulvovaginal son causadas por *Cándida Albicans* que frecuentemente se aísla con mayor frecuencia en secreciones vaginales de mujeres sintomáticas y asintomáticas<sup>1 11 13 15 18 21 23 24 37 40</sup>.

La segunda especie No- albicans más común en candidiasis vulvovaginal es *Cándida Glabrata* que representa el 5-10% de las infecciones<sup>13 19 21 34 41</sup>, y otras especies asociadas menos comunes son: *Cándida Tropicalis*, *Cándida Krusei* y *Cándida Parapsilosis*<sup>8 15 18 20 27 30 34</sup>, *Cándida Dubliniensis*, *Cándida Pseudotropicalis*, *Cándida Guillermondii*, *Cándida Kyferare*<sup>8 17 19 23 35</sup>, *Cándida Stellatoidea*<sup>8 13 41</sup>, *Cándida Famata*, *Cándida Lusitaniae*, *Cándida Norvegiensis*, *Cándida Bracarensis* y *Cándida Inconspicua*<sup>15</sup>.

### 2.5.2. Flora normal de la vagina

La mayoría de las mujeres asintomáticas sanas están colonizadas por especies de *Cándida* representando el 20-50%<sup>7 8 15 18 22 42</sup>.

Los microorganismos propios de la vagina tienen la función de proteger la mucosa vaginal frente a una colonización de agentes patógenos, pero cuando el organismo se encuentra inmunodeprimido por diversos factores<sup>17</sup>, la carga de lactobacilos presente en la vagina disminuye conduciendo al sobrecrecimiento de *Cándida*<sup>17 39 43</sup>.

Los lactobacilos son especies autóctonas en el tracto genital de la mujer, son bacterias que tienen forma bacilar y un metabolismo estrictamente fermentativo<sup>43</sup>. Degradan azúcares dando como producto el ácido láctico, existen más de 100 especies dentro del género *Lactobacillus*, se las encuentran en ambientes de materia vegetal, cavidades interna de los animales, y en la vagina<sup>43</sup>.

Los lactobacillus que se encuentran en la vagina son *Lactobacillus Crispatus*, *L. Iners*, *L. Jensenii* y *L. Gasseri*<sup>43</sup>, también cepas de lactobacillus como *L. Rhamnosus* juegan un papel protector contra la candidiasis vaginal<sup>41</sup>.

Las mujeres afroamericanas tienen mayor probabilidad de presentar candidiasis que las mujeres blancas<sup>30</sup>, ya que los lactobacillus se encuentran en menor proporción y no produce peróxido de hidrógeno (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) que es barrera protectora contra especies *Cándida*<sup>30</sup>.

La producción de ácido láctico protege a la vagina, brindándole un pH de 4-4.5 que resulta tóxico para la mayoría de microorganismos<sup>25 43</sup>.

Algunos lactobacillus se pueden congregan con ciertos patógenos como *Cándida Albicans* y comparten su hábitat. *Cándida Albicans* posee adhesinas, lo que produce adherencia a la mucosa de la vagina, logrando colonizar<sup>43</sup>.

Un estudio reveló que en niñas, en mujeres antes de la menarquia, en mujeres posmenopáusicas generalmente no padecen de candidiasis<sup>19 28</sup>.

### **2.5.3. Epidemiología de la candidiasis vulvovaginal**

Es cosmopolita, se cree que es una de las infecciones oportunistas más habituales en el ser humano. En los últimos 30 años se ha incrementado la incidencia de estas infecciones en pacientes inmunocomprometidos<sup>16 39</sup>.

El comportamiento epidemiológico del género *Cándida* que se asocia a la vulvovaginitis dependerá del nivel de estrógenos en la vagina, el sistema inmunodeprimido y el grado de infección<sup>28</sup>.

En los últimos años las especies No-albicans han tenido mayor significancia en las infecciones asociadas a la candidiasis vaginal, *Cándida Albicans* está disminuyendo a pesar de ser la más común de todas las especies<sup>15</sup>, las especies No-albicans asociadas a la candidiasis que predominan son *Cándida Glabrata*, *Cándida Krusei*, *Cándida Tropicalis* y *Cándida Parapasilosis*<sup>15</sup>.



En algunos países la prevalencia e incidencia de estas infecciones pueden variar en grupo de poblaciones similares. La prevalencia encontrada para vaginosis bacteriana (8-75%), candidiasis vulvovaginal (2-30%) y tricomoniasis entre (0-34%)<sup>11</sup>.

La candidiasis vulvovaginal recurrente a nivel mundial afecta alrededor de 138 millones de mujeres con una prevalencia anual global de 3871 por 100.000 mujeres; 372 de mujeres se verán afectadas por candidiasis recurrente durante su vida<sup>5 39 44</sup>. Para el 2030 aumentará casi 158 millones la población de mujeres padecerán de candidiasis<sup>5</sup>.

En el Ecuador se estableció una tasa del 6% en candidiasis vaginal recurrente que correlaciona con 308.00 mujeres ecuatorianas<sup>45</sup>.

#### **2.5.4. Patogenia**

La patogenia en *Cándida* se asocia a los factores de virulencia, la capacidad de adhesión a tejidos, capacidad de cambiar entre la forma de levadura y filamentosa, producción de pseudohifas, formación de tubo germinal<sup>46</sup>, formación de biofilm, secreción de enzimas extracelulares<sup>36</sup>, las enzimas hidrolíticas como proteinasas, fosfolipasas, lipasas, fosfomonoesterasa, hexosaminidasa que son capaces de degradar proteínas humanas y se relacionan a la colonización y seguidamente a la infección de *Cándida*<sup>19 30 36</sup>.

La candidalisina es una toxina peptídica que produce *Cándida Albicans* en la formación de hifas<sup>15</sup>, confiere virulencia y una alta capacidad para penetrar tejidos y son resistentes a la fagocitosis. Otra especie formadora de hifas es *Cándida Dubliniensis*<sup>15 19 30</sup>.

*Cándida* forma parte de la flora común de los seres humanos sanos, pero cuando el sistema se encuentra debilitado o inmunocomprometido expresa factores que contribuyen a una infección<sup>19 34 47</sup>. Todas las especies de *Cándida* colonizan diferentes sitios anatómicos como piel, cavidades, esófago, tracto gastrointestinal,

mucosa, vagina<sup>15 17 19 21 25 37 48</sup>, cuero cabelludo y uñas<sup>30 48</sup>. *Cándida* no causará infección al menos que no haya desequilibrio en su flora normal<sup>21</sup>.

La especie *Albicans* expresa PHR1 en el torrente sanguíneo o en tejido para adecuarse a un pH neutro, mientras RPH2 en la vagina para mejorar y adaptarse a un pH ácido<sup>17 19</sup>.

La adherencia de *Cándida* en varias células del huésped se da por las expresiones a la secuencia similar a la aglutinina, que consiste en proteínas glicosiladas como D-manosa, N-acetil D glucosamina y Lfructosa<sup>15 49</sup>, que permiten la adhesión a las células epiteliales, endoteliales y fagocíticas<sup>17 19</sup>.

El factor de virulencia de las especies de *Cándida* se asocia a la formación de biopelículas (biofilms) ya que otorga características fenotípicas, mecanismos del huésped<sup>16 30</sup> y resistencia a los agentes antifúngicos de uso común incluyen azoles y polienos<sup>50</sup>. La variación en la composición del esteroles está ligada a la resistencia de los antifúngicos<sup>50</sup>.

La capacidad de formación de biopelículas aumenta en presencia de sacarosa, glucosa, emulsión lipídica y suero humano<sup>50</sup>. *Cándida Albicans* posee biopelícula más patógena que *Cándida. Parapsilosis*, *Cándida pseudotropicalis*, *Cándida Glabrata*<sup>50</sup>.

El 80% de todos los microorganismos de la naturaleza se desarrollan mediante las biopelículas, que ejerce protección y supervivencia de los microorganismos<sup>30</sup>. El 65% de las infecciones humanas se relacionan con las biopelículas microbianas<sup>30</sup>.

*Cándida Albicans* posee la capacidad de integrar biopelículas en superficies bióticas, abióticas que confieren propiedades de adherencia<sup>32</sup>.

## **2.6. Factores de riesgo para la colonización de *Cándida***

Los factores de comportamiento que predisponen a una infección por *Cándida* tenemos: anticonceptivos orales<sup>33</sup>, dispositivos intrauterinos, condones, hábitos de higiene, uso de ropa ajustada<sup>7 12 18 19 25 30</sup> (ropa interior de lycra, ropa de abrigo,

lycra negra y vaqueros)<sup>7 28</sup>, clima cálido<sup>19</sup>, prácticas sexuales (sexo orogenital)<sup>30 42</sup>, diafragmas<sup>8 29</sup>, características sociodemográficas<sup>33</sup>.

En un estudio el 36% de las mujeres adquieren candidiasis vulvovaginal por una mala higiene de los genitales<sup>30 33</sup>.

El semen en el interior del epitelio vaginal puede provocar alteración en la flora de la vagina, la mucosa se ve estimulada y provoca la entrada de bacterias en la vagina<sup>30</sup>. La práctica sexual frecuente es uno de los factores de riesgo para adquirir candidiasis recurrentes<sup>30</sup>.

La utilización de jabones perfumados, baños de burbujas, polvos, aerosoles o duchas vaginales<sup>8 12 15 25 51</sup>, pueden alterar el pH y la flora normal de vagina<sup>30</sup>.

Entre los factores relacionados al hospedador tenemos: diabetes no controlada<sup>12 15 52</sup>, antibióticos ya que disminuye la flora vaginal normal y favorece la colonización por *Cándida*<sup>7 15 19 24 33</sup>, inmunosupresión<sup>18 53</sup>, predisposición genética (polimorfismo<sup>41</sup>, familia, etnia)<sup>44</sup>, uso de glucocorticoides, embarazo<sup>8 18 30</sup>, quimioterapia<sup>52</sup>, infecciones por hongos comunes en pacientes con VIH/SIDA<sup>8 21 29 44</sup>, dieta con alto contenido de glucosa<sup>8 29 42</sup>, trasplante de órganos<sup>19</sup>, tuberculosis<sup>30</sup>, medicamentos para el cáncer<sup>19</sup>, estrés psicosocial<sup>28</sup>.

Los pacientes enfermos o inmunocomprometidos son más susceptibles a desarrollar infecciones por *Cándida*<sup>19 21</sup>.

Se estima que el 5-10% de las mujeres sanas aparentemente sufren candidiasis vaginal recurrente sin presentar ningún factor que predisponga la infección<sup>8</sup>.

### **2.6.1. Candidiasis en el embarazo**

La candidiasis vaginal en mujeres embarazadas es muy común ya que son más vulnerables a sufrir enfermedades debido a que su sistema se encuentra inmunodeprimido y existe un desequilibrio hormonal<sup>19 35</sup>, estudios demuestran que en el tercer trimestre de gestación tienen mayor riesgo de contraer candidiasis<sup>3 7 13 15 19 25 28 29 31 43</sup>, debido a que en el último trimestre de gestación aumenta la carga hormonal y sufre una inmunosupresión en el sistema inmunitario en comparación

con las mujeres no embarazadas<sup>3 29 31</sup>, cuando el nivel hormonal se eleva, sufre con mayor ocurrencia infecciones de Candidiasis durante el embarazo<sup>30 31</sup>.

En mujeres de edad reproductiva la colonización por *Cándida* puede variar de 10 a 17% y aumenta un 30-35% durante el embarazo<sup>8 16 28 32 41 53 54</sup>.

Una elevación de las hormonas reproductivas durante el embarazo atribuye a que la mucosa vaginal sea ácida, predisponiendo a una infección vaginal<sup>13 19 24 42 52 55</sup>, un alto contenido de glucógeno (fuente de carbono) en la vagina genera un ambiente para el crecimiento de especies *Cándida*<sup>8 19 25 27 28 30 35 37</sup> y el estrógeno otra hormona que se manifiesta durante el embarazo incrementa la adherencia de *Cándida* en la vagina ya que reduce la producción, secreción de inmunoglobulinas IgG e IgA<sup>54</sup>, y la actividad de inhibición fúngica de las células epiteliales que recubre las paredes de la vagina<sup>8 19 29 30 35 52</sup>.

Los neutrófilos son células efectoras que juegan un papel importante en la defensa del huésped, mediante mecanismos oxidativos y no oxidativos, los neutrófilos utilizan mecanismo oxidativo para la inhibición del desarrollo de *Cándida*<sup>19</sup>, en el embarazo la producción de progesterona aumenta 10 veces<sup>30</sup> y afecta la actividad supresora de los neutrófilos, lo que aumenta la colonización por *Cándida*<sup>8 13 19 52</sup>.

Se estima que el 70-85% de las mujeres embarazadas contagian a los recién nacidos durante el parto<sup>54</sup>. Los recién nacidos prematuros desarrollan aftas bucales o dermatitis<sup>41</sup> que durante el parto se contagian por la vagina infectada de su madre, dando lugar a una infección congénita<sup>8 29</sup>. Estas infecciones en los recién nacidos aparecen en la segunda o cuarta semana de vida en más del 10% de los recién nacidos<sup>41</sup>.

La candidiasis vulvovaginal es una de las causas de morbilidad en el embarazo que puede inducir abortos espontáneos, parto prematuro<sup>13 19</sup>, estrés emocional, corioamnionitis por *Cándida*<sup>2 8 53</sup>, infección cutánea neonatal, neumonía fúngica<sup>3</sup>, una detección temprana de infección por *Cándida* con una farmacoterapia apropiada, se puede evitar ciertas patologías tanto para la madre e hijo<sup>42</sup>. Una flora anormal a las 14 semanas de gestación es un factor de peligro para el parto prematuro<sup>31</sup>.

*Cándida Albicans* es un agente patógeno que puede causar infección intramniótica por riesgo de infección ascendente en un 0.8% a 2% de los casos<sup>2</sup>.

### 2.6.2. Manifestaciones clínicas

La candidiasis vaginal es causada por el crecimiento de las especies de *Cándida*, generalmente *Cándida Albicans* en la vagina, que se caracteriza por secreción vaginal similar a la cuajada, queso cortado<sup>27 34 42</sup>, descargas espesa blancas<sup>29 31</sup>, olor no desagradable<sup>8 12 39 41</sup>, picazón<sup>34</sup>, ardor al orinar, hinchazón de la vulva y sensibilidad y dolor al caminar<sup>55 19 52</sup>, eritema, disuria y dispareunia<sup>8 12</sup>, edemas, fisuras, y lesiones satélites<sup>12</sup>, se estima que el 35-40% de las mujeres reportan picazón en el tracto genital ya que padecen de esta infección<sup>41</sup>.

**FIGURA 3 MANIFESTACIONES CLÍNICAS QUE SE PRESENTAN EN LA CANDIDIASIS VAGINAL**



Estas manifestaciones clínicas son importantes para el diagnóstico de candidiasis vaginal en mujeres embarazadas ya que tiene que ser tratado lo más pronto posible y evitar algún riesgo para el feto<sup>19</sup>.

Al padecer candidiasis vaginal recurrente las mujeres con frecuencia reportan pérdida de confianza, autoestima, ansiedad e incapacidad de continuar su vida con normalidad por las manifestaciones que aparecen en la infección<sup>5 25 32 39</sup>.

## **2.7. Diagnóstico de laboratorio**

La candidiasis vulvovaginal puede diagnosticarse según las manifestaciones clínicas que pueden presentarse en las pacientes<sup>19</sup>.

### **2.7.1. Toma de muestra**

Las muestras vaginales de cada paciente se tomarán mediante un hisopo estéril y un espéculo estéril sin lubricar<sup>11 13 28</sup>, el hisopo estéril se introdujo en la parte interna de la pared vaginal del endocervix<sup>13 29</sup>.

### **2.7.2. Análisis en fresco**

La muestra se introduce en un tubo con 1 ml de solución salina, se coloca en una placa de portaobjetos y con un cubreobjetos, se observa al microscopio con lente de 40X, registrando la presencia de blastoconidios, pseudohifas, células epiteliales y realizando recuento de leucocitos<sup>7 13 25</sup>.

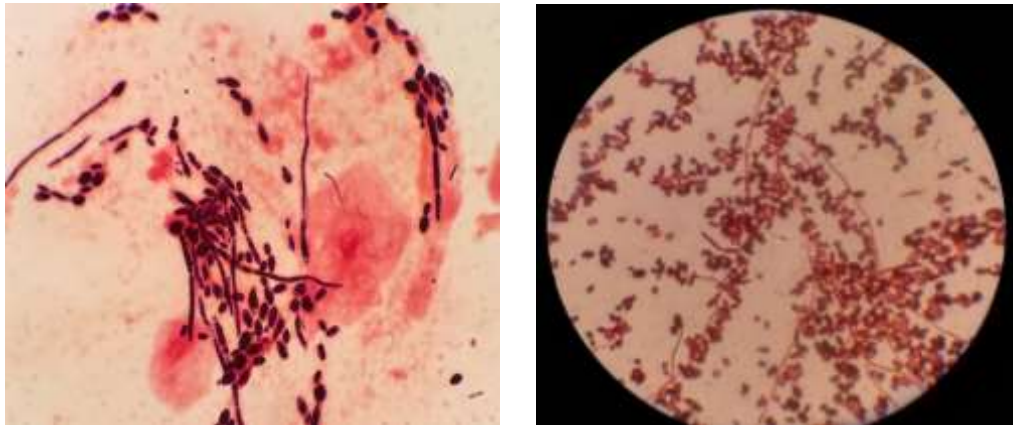
#### **2.7.2.1. KOH al 10%**

El KOH hidróxido de Potasio al 10% se utiliza para observación de levaduras, con la ayuda de un portaobjeto limpio se coloca una gota de KOH 10% y con la ayuda del hisopo se humedece, se coloca un cubreobjetos, se observa al microscopio con lente de 40X<sup>49</sup>, y se observa la presencia de levaduras, hifas<sup>49</sup>, células ovaladas o esféricas alrededor de las células epiteliales<sup>34</sup>.

#### **2.7.2.2. Tinción de Gram**

En la tinción de Gram se detectan la presencia de levaduras Gram positivas<sup>34</sup>, con pseudohifas<sup>17 29</sup>, de tamaño ovalado a redondo<sup>17 34</sup>. Las hifas se encuentran microscópicamente en un 50-80% de los casos de candidiasis vaginal<sup>41</sup>.

**FIGURA 4 TINCIÓN DE GRAM DE LAS MUESTRAS DE SECRECIONES VAGINALES,  
PRESENCIA DE PSEUDOHIFAS Y BLASTOCONIDIOS**



Con el hisopo estéril en un portaobjeto se realiza un frotis y se fija a la placa con la ayuda de calor, luego se coloca en un bastidor la placa fijada y se extiende cristal violeta por 2 minutos, se retira el exceso con agua corriente a medio chorro<sup>16 25 49</sup>, luego coloca Yodo lugol durante 1 minuto, después del lavado, el frotis se decolora con Acetona rápidamente 10 segundos, para agregar un contraste Safranina por 30 segundos<sup>16 25</sup>, lavar, y el frotis se lo deja reposar al aire y se somete a observación morfológica bajo lente objetivo de inmersión en aceite 100X<sup>25 49</sup>.

Las bacterias Gram Positivas se observan de color azul a morado, mientras que las Gram Negativas se observan de color rosa a rojo<sup>56</sup>.

La observación en blanco de calcoflúor con un microscopio de fluorescencia contrasta elementos micóticos, dado a la unión del calcoflúor a la quitina y glucanos que son elementos de la pared fúngica<sup>16</sup>.

### **2.7.2.3. Tinción de Azul de Lactofenol**

Es una de las tinciones de gran importancia para la observación de estructuras fúngicas de interés clínico, proporciona la observación de estructura fúngicas con alta calidad y contraste<sup>56</sup>, para lo cual se emplea compuestos químicos que permitan la visualización de la pared del hongo y el citoplasma<sup>56</sup>.

La tinción azul de algodón de lactofenol no se considera una tinción diferencial, el fenol inactiva las enzimas de la célula fúngica haciendo que se rompa, despojándose el grado de patogenicidad<sup>56</sup>, además actúa como mordiente cuando se lo emplea en conjunto con otros colorantes<sup>56</sup>.

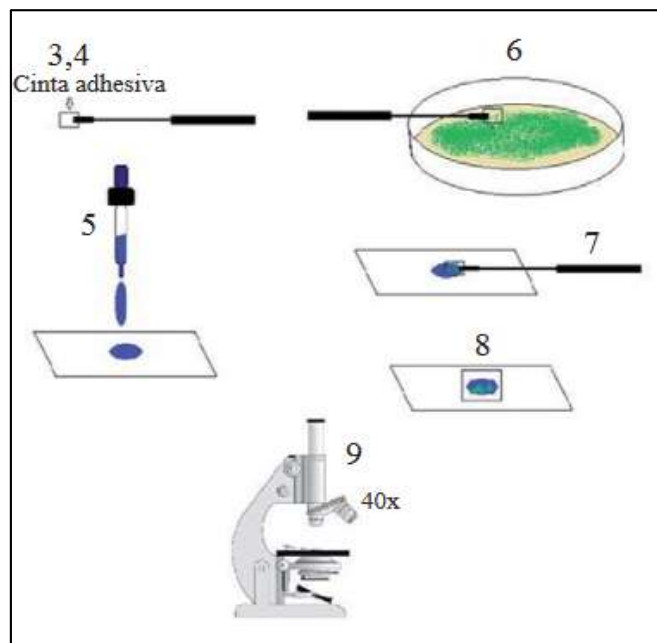
El azul de algodón es un colorante ácido, que colorea el citoplasma y la quitina la pared celular de la célula fúngica<sup>56</sup>.

Obtenida una muestra microbiológica se realiza la preparación de impronta para la observación con el azul de lactofenol<sup>56</sup>.

Colocar el material necesario para la realización de la tinción de azul de lactofenol en la campana de bioseguridad, cortar segmentos de cintas aproximadamente 1 cm<sup>2</sup>, pegar en un asa microbiológica

Poner una gota de azul de algodón en el portaobjetos, con el lado que pegamos la cinta adhesiva, topar la parte superior del hongo, colocar un cubreobjetos sobre la preparación realizada y observar con lente de 40x<sup>56</sup>.

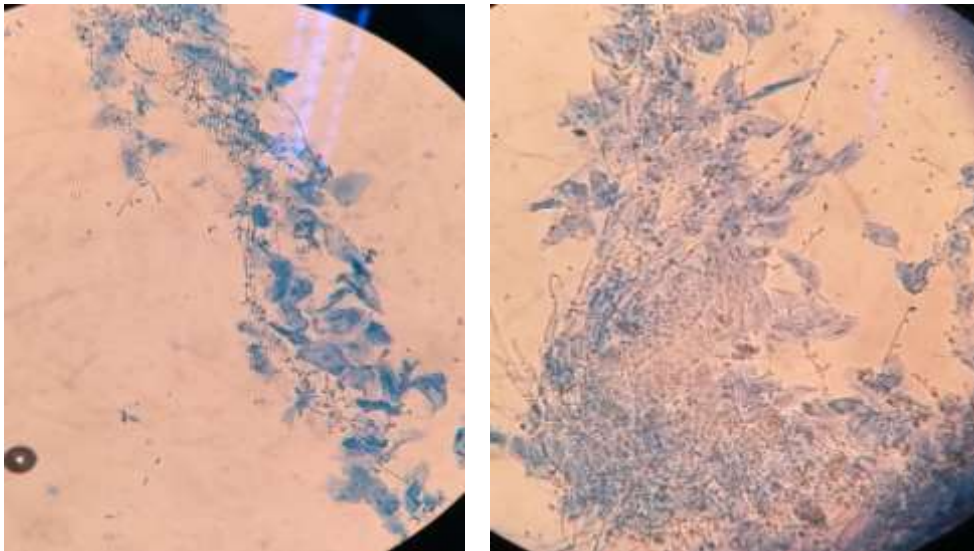
**FIGURA 5 PREPARACIÓN DE LA IMPRONTA PARA LA OBSERVACIÓN DE HONGOS**



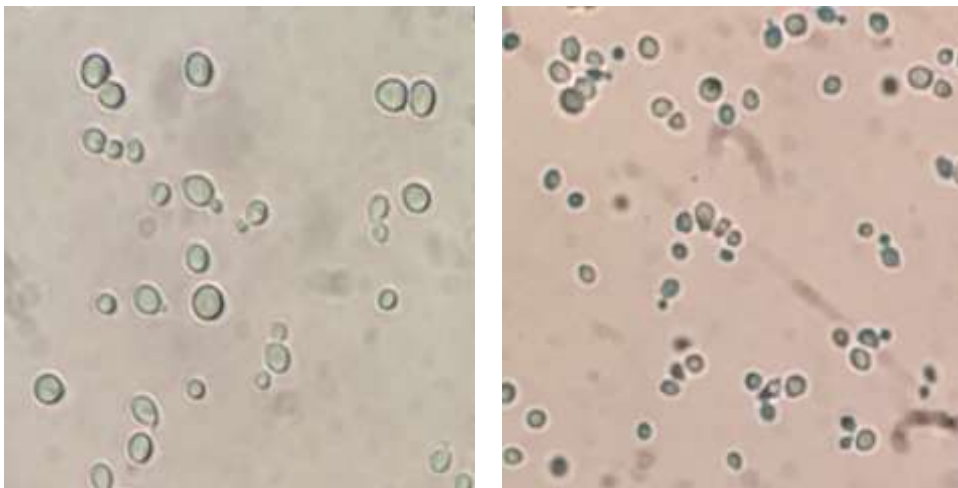
Fuente: Jácome, L; Hernández, M; Colín, A; Ortega, S; Cerón, G; Franco, R; 2014; pág. 16.



**FIGURA 6 OBSERVACIÓN DE CONIDIOS E HIFAS**



**FIGURA 7 OBSERVACIÓN DE LEVADURAS EN GEMACIÓN**



En muchos casos se observan estructuras como esporas o conidias, hifas sin definir y otras estructuras, en los cultivos jóvenes se observan micelios infértiles<sup>56</sup>.

### **2.7.3. Medios de cultivos para la identificación de *Cándida***

#### **2.7.3.1. Medio de cultivo Saboraud Dextrosa Agar (SDA)**

Para aislar las especies de *Cándida* se emplean métodos adicionales para la identificación como el medio de cultivo Saboraud Dextrose Agar (SDA)<sup>14</sup>, es un medio selectivo para el crecimiento de hongos y suprime algún otro crecimiento de bacterias, debido a su bajo pH y contenido de antibióticos<sup>17 19</sup>. Se inocula

asépticamente con el hisopo estéril en el medio Saboraud a 37°C durante 48 horas y luego se observa la presencia de colonias color crema<sup>1 16 29 42</sup>, a blanca, húmedas o pastoso<sup>17</sup>, glabras<sup>25</sup>, curvadas, arrugadas, con olor característico<sup>34</sup>, a simple vista se observa un micelio sumergido<sup>16</sup>.

**FIGURA 8 COLONIAS DE *CÁNDIDA ALBICANS* EN AGAR SABORAUD**



### 2.7.3.2. Medio de cultivo CHROMagar *Cándida*

CHROMagar *Cándida*, es un medio de cultivo para la identificación de especies mixtas de *Cándida*<sup>34</sup>. Agar CHROM que contiene un sustrato cromogénico después de la incubación a 37°C durante 24 a 48 horas, producen diferentes tipos de colonias que se diferencia por coloraciones<sup>8 13 19 21 25 28 34</sup>.

**TABLA 2 ESPECIES DE *CÁNDIDA* INOCULADAS EN AGAR CHROMAGAR**

ESPECIES AISLADAS	CROMOGÉNICO
<i>Cándida Albicans</i>	Colonias(verdes húmedas) <sup>8 24 34 42</sup> .
<i>Cándida Glabrata</i>	Colonias (rosa oscuro) <sup>8 24 42</sup> .
<i>Cándida Tropicalis</i>	Colonias (azul húmedas) <sup>8 24 34 42</sup> .
<i>Cándida Parapsilosis</i>	Colonias (morado claro) <sup>1 28</sup> .
<i>Cándida Krusei</i>	Colonias (rosado difuso) <sup>21 34 42</sup> .

Se han descrito cultivos mixtos de *Cándida Albicans* y *Cándida Glabrata* en mujeres embarazadas con candidiasis vaginal<sup>30</sup>.

**FIGURA 9 CULTIVO MIXTO DE *CÁNDIDA ALBICANS* Y *CÁNDIDA KRUSEI* EN AGAR CHROMAGAR CÁNDIDA**



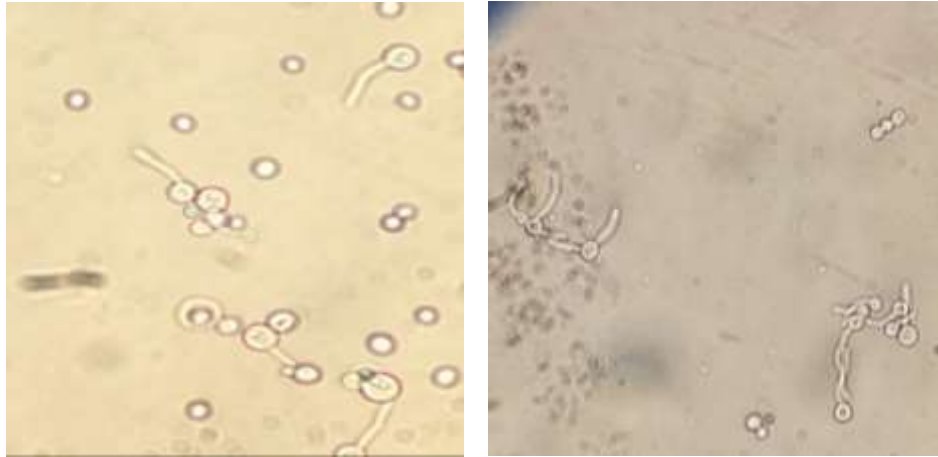
**FIGURA 10 PRESENCIA DE COLONIAS VERDES DE *CÁNDIDA ALBICANS* EN AGAR CHROMAGAR CÁNDIDA**



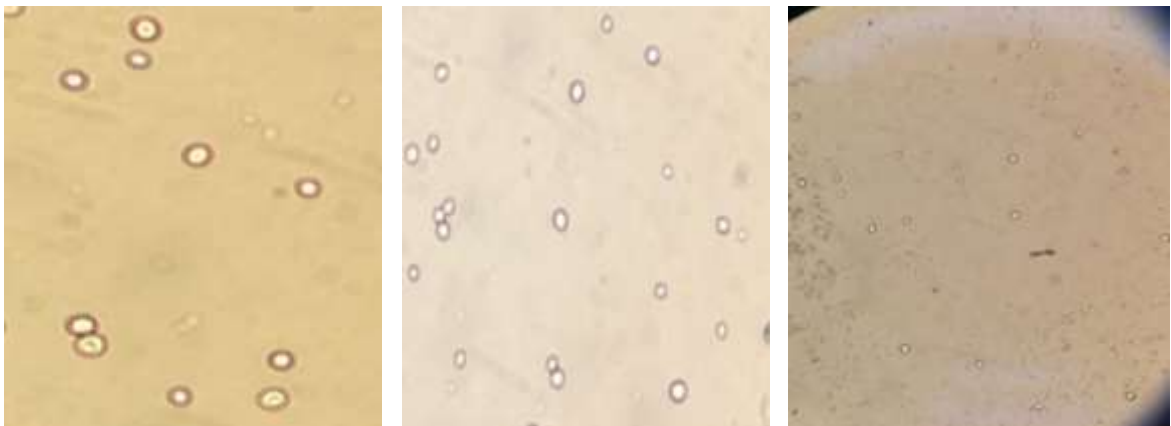
#### **2.7.4. Tubo Germinal**

Método de identificación de especies de *Cándida Albicans*. Se incuba a 37°C en suero humano durante 2 horas y se observaron microscópicamente con lente de 40x la producción de tubos germinales<sup>8 19 20 25 29 34 36 40 42</sup>. La identificación de tubo germinal se la realiza a partir de las colonias aisladas en el Agar Saboraud<sup>13</sup>.

**FIGURA 11 PRESENCIA DE TUBOS GERMINALES EN LA ESPECIE DE *CÁNDIDA*  
*ALBICANS***



**FIGURA 12 TUBO GERMINAL NEGATIVO PARA ESPECIES NO-ALBICANS**



### **2.7.5. Prueba de Clamydospora**

La Prueba de Clamydospora se utiliza para la identificación de especies de *Cándida*, más del 90% de *Cándida Albicans* forman clamidospora en el agar harina de maíz<sup>40</sup>, después de 72 horas de incubación a 25°C forman pseudohifas ramificadas e hifas verdaderas con blastoconidia<sup>17</sup>.

### **2.7.6. Asimilación de Carbohidratos**

La prueba de asimilación de carbohidratos es un método que se fundamenta en la capacidad de las *Cándida* en asimilar compuestos orgánicos, es eficaz para la identificación de especies No-albicans<sup>19</sup>.

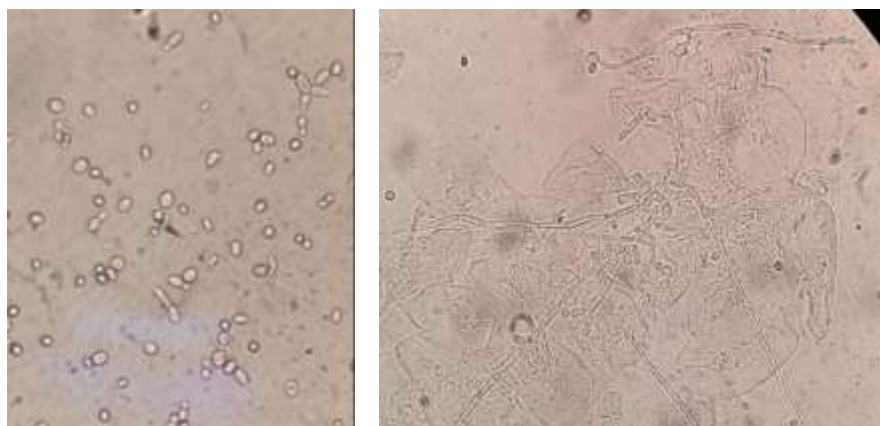
### 2.7.7. Morfología de *Cándida Albicans*

*Cándida Albicans* es un hongo dimórfico oportunista y residente de la flora vaginal normal<sup>32</sup>, de pared delgada, microscópicamente se observa de manera esférica a ovalada, de 1  $\mu$ m de diámetro, Gram positiva, es más grande que una bacteria<sup>17</sup>.

Su crecimiento se realiza a un rango de temperatura de 20-38°C, y soporta un rango de pH de 2.5-7.5<sup>17</sup>.

El dimorfismo de *Cándida Albicans* en adoptar la forma de levadura y la forma de hifa que puede llegar a penetrar mucosas y es invasiva, se da por las condiciones ambientales donde se pueda desarrollar<sup>17</sup>.

**FIGURA 13 OBSERVACIÓN EN FRESCO DE BLASTOCONIDIOS Y PSEUDOHIFAS**



#### 2.7.7.1. Principales estructuras microscópicas de las levaduras




**Blastoconídios:** son elementos unicelulares globosos, ovoides con origen de una célula-madre por un proceso denominado brotamiento o yemación<sup>65</sup>.

**Pseudo-hifa:** se constituye por una secuencia de brotamientos de levaduras, sin separación entre las células hijas, generando una estructura alargada, de paredes no paralelas, sin septos, más con un punto entre una célula y otra<sup>65</sup>.

**Artroconídios:** son elementos rectangulares de paredes gruesas, formados por la fragmentación de las hifas o pseudo-hifas<sup>65</sup>.

**Clamidoconídios:** estructura de resistencia producida por el hongo como respuesta a las condiciones adversas al medio, son células globosas, ovoides, pared doble. La localización en el micelio puede ser intercalar, apical o terminal<sup>65</sup>.



**TABLA 3 PRINCIPALES ESTRUCTURAS MICROSCÓPICAS DE LAS LEVADURAS**

Estructura de las levaduras	Observación microscópica de las levaduras
<p style="text-align: center;"><b>Blastoconídios</b></p>	
<p style="text-align: center;"><b>Pseudo-hifa</b></p>	
<p style="text-align: center;"><b>Clamidoconídios</b></p>	

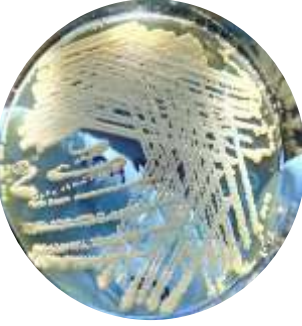

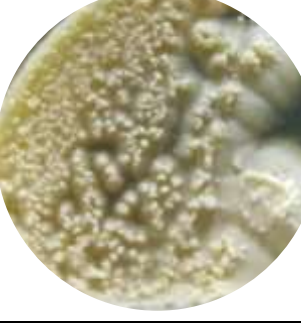
**Artroconídios**



TABLA 4 CUADRO COMPARATIVO DE LAS ESPECIES DE *CÁNDIDA*

Especies de <i>Cándida</i>	Asimilación de Azúcares											Características macroscópicas de colonias de <i>Cándida</i> en relación a medio de cultivo			Características Microscópicas de las especies de <i>Cándida</i>					Prueba tubo Germinal	Aislamientos de especies de <i>Cándida</i> en medio Saboraud	
	Glucosa	Maltosa	Sucrosa	Lactosa	Galactosa	Melubiosa	Celubiosa	Inositol	Xilosa	Rafinosa	Trealosa	Dulcitol	Aspecto de colonia medio Saboraud	Color- medio CHROMagar	Flujo vaginal	Blasto	Clamido	Artro	Ps-hif			Hifas
<i>Cándida Albicans</i>	+	+	+	-	+	-	-	-	+	-	+	-	Color blanca a crema Aspecto: lisa	Verde	Blanco grumos o abundante	+	+	-	+	+	Positivo	
<i>Cándida Glabrata</i>	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	Color blanca a crema Aspecto: lisa, glabra, mucosa	Rosado, lila	Blanco escaso	+	-	-	-	-	Negativo no Abicans	



<i>Cándida Krusei</i>	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Color blanca a crema Aspecto: lisa, seca y plana	Rosado	Blanco modera do	+	-	-	+	-	Negativo no Abicans	
<i>Cándida Tropicalis</i>	+	+	+	-	+	-	v	-	+	-	+	-	Color blanca a crema Aspecto: lisa	Azul oscuro	Blanco modera do	+	-	-	+	-	Negativo no Albicans		
<i>Cándida Parapsilosis</i>	+	+	+	-	+	-	-	-	+	-	-	-	Color blanca a lisa Aspecto: lisa	Blanco, rosado, lila	Blanco modera do	+	-	-	+	-	Negativo no Abicans		

+ = positivo; - = negativo; V = variable

**Blasto** = blastoconídios **Ps-Hif**= pseudohifas **Clamido** = clamidoconídios **Artro** =artroconídios

Fuente: Aguilar, G; Araujo, P; Godoy, E; Falcón, M; Centurión, M; Ortiz, R; Britez, M; Martinez, M; 2017; pág. 9 y Zaror, L; Godoy P; 2018; pág. 12-20.

## 2.8. Antifúngicos

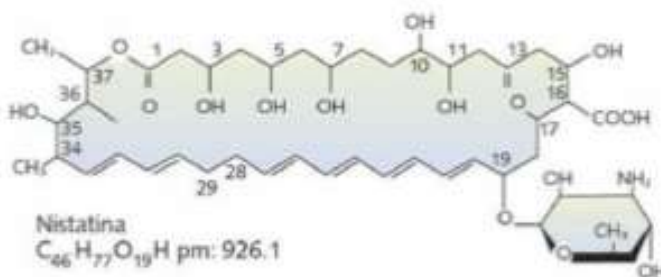
El tratamiento para la candidiasis vulvovaginal es la utilización de antifúngicos<sup>24</sup>. La elección del fármaco está determinada por factores, historia clínica del paciente, síntomas de la candidiasis, gravedad de la infección, y la susceptibilidad farmacológica de las especies de *Cándida*<sup>19</sup>.

Las pruebas de susceptibilidad son importantes para seleccionar agentes apropiados para el tratamiento<sup>19</sup>. Y diagnóstico temprano para evitar ciertas complicaciones en el embarazo<sup>13</sup>.

### 2.8.1. Poliénicos que actúan sobre la membrana citoplasmática

Los polienos son derivados naturales de *Streptomyces Nodosus*, un actinomiceto del suelo, el primer antifúngico el Desoxicolato de Anfotericina B se implantó en el año de 1958, posee actividad antifúngica potente y de amplio espectro<sup>57</sup>.

FIGURA 14 ESTRUCTURA QUÍMICA NISTATINA

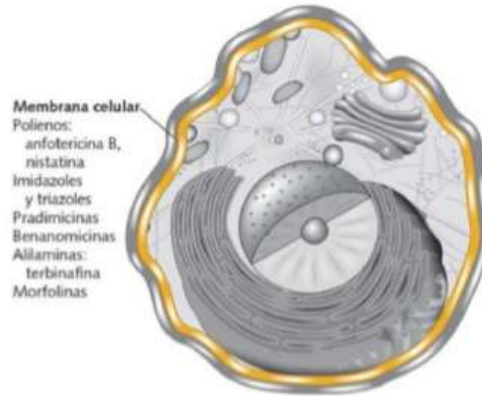


Fuente: Arenas, R; 2014; pág. 403.

Son agentes antifúngicos locales que se relaciona con la Anfotericina B, su mecanismo de acción es similar, se lo emplea para tratar infecciones locales de la boca y vagina<sup>17</sup>. La absorción sistémica no se produce y no hay efectos secundarios, resulta ser tóxica por vía de administración parenteral<sup>17</sup>.

**FIGURA 15 SITIO DE ACCIÓN EN LA CÉLULA FÚNGICA DONDE ACTÚAN LOS**

**POLIENOS**

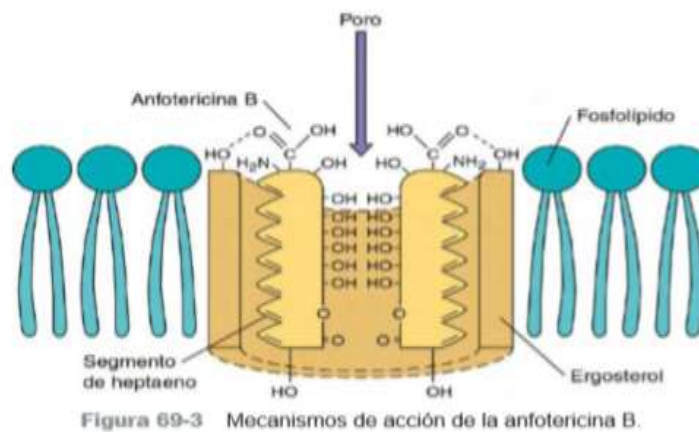


Fuente: Arenas, R; 2014; pág. 403.

El mecanismo de acción de los polienos actúa ejerciendo su actividad a través de interacciones hidrofóbicas<sup>57</sup>, uniéndose al ergosterol de la membrana de la célula fúngica formando poros y causando inestabilidad osmótica y pérdida de la integridad de la membrana y muerte celular<sup>17 57 58</sup>.

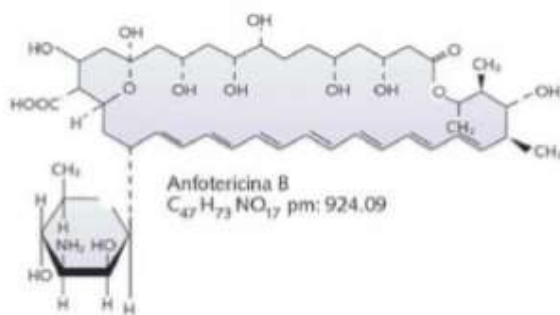
El mecanismo de acción de la Anfotericina B radica en el daño directo de la membrana de los microorganismos produciendo distintas reacciones oxidativas<sup>14</sup>, su rápida actividad de la Anfotericina B está dada por la generación de radicales libres tóxicos<sup>14</sup>.

**FIGURA 16 MECANISMO DE ACCIÓN DE LA ANFOTERICINA B**



Fuente: Murray, P; Rosenthal, K; Pfaller, M; 2014; pág 634.

**FIGURA 17 ESTRUCTURA QUÍMICA ANFOTERICINA B**



Fuente: Arenas, R; 2014; pág. 403.

Es uno de los antifúngicos disponibles en los últimos 40 años ya que proporciona eficacia para el tratamiento de infecciones micóticas sistémicas en los seres humanos<sup>17 57</sup>. Debido de su gran utilidad está delimitada por sus efectos secundarios que pueden producir como: escalofríos, fiebre, náuseas, dolor de cabeza y retrasos<sup>17</sup>.

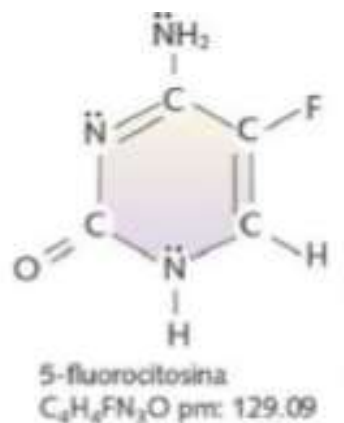
La estructura básica de los polienos se forma de un anillo lactónico con una cadena lipófila rígida que contiene entre 3 y 7 enlaces dobles, y una porción hidrófila flexible que porta un número variable de grupos hidroxilos<sup>14</sup>. Anfotericina B en su estructura contiene 7 enlaces dobles conjugados que por efectos de la calor, luz y pH extremos podrían inactivarse<sup>14</sup>.

Su espectro es amplio sobre todo en infecciones micóticas sistémicas como: *Cryptococcus Neoformans*<sup>57</sup>, *Histoplasma Capsulatum*, *Aspergillus*, *S Schencki*, *Rhodotorula* y candidiasis crónica. Estudios demuestran que especies de *Cándida* en especial *Cándida Glabrata* es resistente a la Anfotericina B<sup>16</sup>. La resistencia a la Anfotericina B está asociada por la reducción y alteraciones de la concentraciones de esteroides en la membrana<sup>14</sup>.

### 2.8.2. Pirimidinas fluoradas que actúan sobre el núcleo

La flucitosina es una pirimidina fluorada, su uso es restringido por la resistencia si se lo utiliza en monoterapia y por su toxicidad que puede llegar a causar, incluso la supresión de la médula ósea<sup>57</sup>.

**FIGURA 18 ESTRUCTURA QUÍMICA DE LA FLUCITOSINA**



Fuente: Arenas, R; 2014; pág. 405.

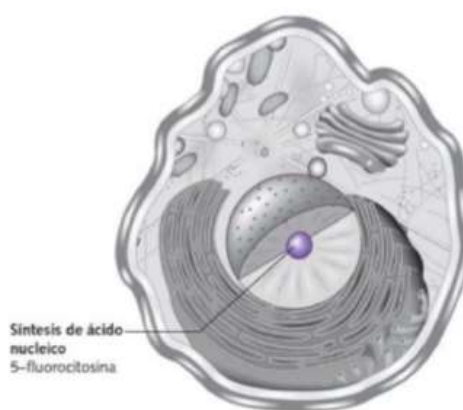
E. Grunberg, E. Titswork y J.E Bennett en 1963 describieron la actividad de esta sustancia y luego en 1967 la usaron en estudios en humanos logrando resultados satisfactorios<sup>16</sup>. Su uso se limita para tratamiento de infecciones en el tracto urinario no complicadas y candidiasis, se lo emplea en conjunto con Anfotericina B para el tratamiento de infecciones micóticas sistémicas, candidiasis, arpergilosis<sup>17 57</sup>. Los efectos secundarios que produce la Flucitosina incluyen supresión en la médula ósea, trombocitopenia, y problemas hepáticos<sup>17 57</sup>.

Flucitosina es un compuesto antifúngico que actúa inhibiendo la síntesis de los ácidos nucleicos ADN Y ARN y las proteínas de la célula fúngica<sup>14 17</sup>.

El espectro de antifúngico reducido para especies de *Cándida*, *C Neoformans*, género *Rhodotorula*<sup>14</sup>, *Phialophora* y *Cladophialophora (Cladosporium)*<sup>16</sup>. El 95% de las cepas A de *Cándida* son sensibles y el 95% de las cepas B son resistentes; *Cryptococcus* es resistente en 5%<sup>16</sup>.

El medicamento se penetra en la célula fúngica a través de la citosina permeasa (codificada por FCY2) se disemina y logra transformarse en 5-fluorouracilo<sup>14 16 58</sup>, luego por un proceso de metabolización se convierte y da lugar a la formación del ácido 5-fluorocidílico por acción de la uridin monofosfato (UMP)<sup>16</sup> codificada por genes FCY1 y FYR1<sup>58</sup>. Y como consecuencia produce errores en el ARN e inhibición de ADN y proteínas en la célula fúngica<sup>14</sup>.

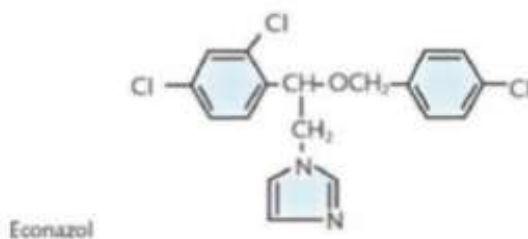
**FIGURA 19 SITIO DE ACCIÓN EN LA CÉLULA FÚNGICA DONDE ACTÚAN LAS PIRIMIDINAS FLUORADAS**



Fuente: Arenas, R; 2014; pág. 405.

### 2.8.3. Azoles que actúan sobre la membrana citoplasmática

**FIGURA 20 ESTRUCTURA QUÍMICA ECONAZOL**



Fuente: Arenas, R; 2014; pág. 409.

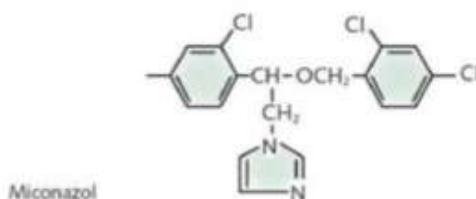
El grupo Azoles se clasifican en 2 grupos según su estructura: los imidazoles que corresponden a 2 moléculas de nitrógeno en el anillo azólico y los triazoles que corresponden a 3 moléculas de nitrógeno en el anillo azólico<sup>14</sup>. Son de amplio

espectro contra mohos y levaduras, posee actividad contra bacterias y protozoarios y acción inmunoestimulante<sup>16</sup>.

En el grupo de los imidazoles lo conforman el Miconazol, Clotrimazol y Econazol<sup>16</sup>, y la mayoría la forma de aplicación es vía tópica<sup>16</sup>. Su forma de presentación es en crema al 1% y supositorios<sup>16</sup>. Las reacciones adversas que generan en la aplicación de Econazol son eritemas, ardor y picazón locales<sup>16</sup>.

Su espectro abarca dermatofitos, especies de *Cándida* y *Malassezia*<sup>16</sup>.

**FIGURA 21 ESTRUCTURA QUÍMICA MICONAZOL**



Fuente: Arenas, R; 2014; pág. 409.

En 1969 fue sintetizado por Janssen y aprobado en 1974 por la FDA<sup>16</sup>, fue el primer antifúngico administrado por vía intravenosa para el tratamiento de infecciones fúngicas sistémicas<sup>17</sup>, pero está limitado debido a su toxicidad. Por vía vaginal la absorción es de 1.3%<sup>16</sup>.

Está indicado en dermatofitosis, pitiriasis versicolor y candidiasis mucocutánea crónica, *Coccidioidomycosis*, *Histoplasmosis*, *Paracoccidioidimycosis* y también infecciones por *Petroellidium Boydii*<sup>16</sup>.

Su forma de presentación es en cremas, solución, polvo, gel al 2% y supositorios vaginales con 100 y 200 mg. Los efectos adversos que se producen en la aplicación del Miconazol por vía vaginal son ardor, prurito, irritación y a veces cólicos<sup>16</sup>.

**FIGURA 22 ESTRUCTURA QUÍMICA CLOTRIMAZOL**



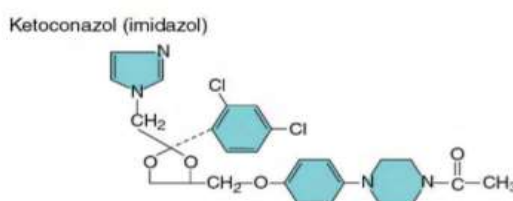
Fuente: Arenas, R; 2014; pág. 409.

En 1960-1969 fue el primer azol sintetizado por M Plempel en Alemania. Es un tritil, derivado del imidazol, difenil-1-imidazol-metano<sup>16</sup>. Es un fungistático de amplio espectro contra bacterias, amebas, *Trichomonas vaginalis*, *Toxoplasma* y contra dermatofitos<sup>16</sup>.

Su forma de presentación son en cremas, ungüentos, aerosol, supositorios, talco, loción al 1 y 2%, óvulos vaginales al 2 y 10% y comprimidos vaginales de 500 mg, la concentración fungicidas tras la aplicación por vía vaginal dura hasta por 3 días<sup>16</sup>.

Para el tratamiento de candidiasis vulvovaginal se emplean óvulos al 2% durante 3 días, o se emplea en conjunto óvulos a la concentración del 10% con los comprimidos vaginales en una dosis<sup>16</sup>. Durante la aplicación puede generar ardor en el sitio de aplicación<sup>16</sup>.

**FIGURA 23 ESTRUCTURA QUÍMICA KETOCONAZOL**



Fuente: Murray, P; Rosenthal, K; Pfaller, M; 2014; pág 634.

En 1977 fue sintetizado por Janssen farmacéutica<sup>16</sup>, es un antifúngico imidazólicos de amplio espectro por vía oral. En 1981 fue aprobado por la FDA<sup>16</sup>. Se absorbe



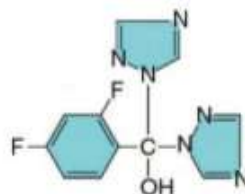
por vía oral, es variable y requiere un grado de acidez en el estómago<sup>14 16</sup>. En 1 a 2 horas alcanza la mayor concentración en sangre y después de las 12 horas disminuyen<sup>16</sup>.

Tiene amplio espectro contra dermatofitos, *Malassezia spp*, *C. Tropicalis*, *Cándida Albicans*<sup>16</sup>, *C. Neoformans*<sup>14</sup>. Posee actividad variable frente a *P. Boydii* y actividad nula frente a los *Mucormycetes*, *Aspergillus spp*, *S prolificans*, *Fusarium spp*<sup>14</sup>.

Las reacciones adversas que se producen en la utilización de Ketoconazol incluyen picazón, erupción y mareos<sup>17</sup>.

**FIGURA 24 ESTRUCTURA QUÍMICA FLUCONAZOL**

Fluconazol (triazol)



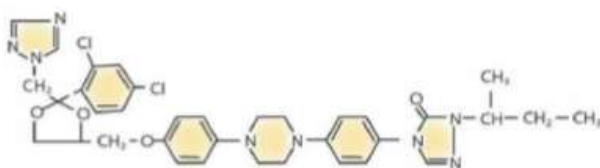
Fuente: Murray, P; Rosenthal, K; Pfaller, M; 2014; pág 634.

Son derivados de los azoles de segunda generación, se componen por 3 átomos de nitrógeno y un anillo imidazol, dentro de este grupo tenemos: Itraconazol, Voriconazol, Fluconazol, Ravuconazol, Albaconazol<sup>16</sup>.

Es un triazólico de bajo peso molecular, hidrosoluble de la primera generación<sup>14 16</sup>. Inhibe la síntesis de esteroides en la membrana de los hongos, en concentraciones mayores tiene efecto sobre enzimas de mamíferos<sup>16</sup>.

Posee actividad frente especies del género *Cándida*, *C. Neoformans*, *Dermatofitos*, *Trichosporon spp*, *H. Capsulatum*, *C. Immitis* y *P. Brasiliensis*<sup>14</sup>.

**FIGURA 25 ESTRUCTURA QUÍMICA ITRACONAZOL**



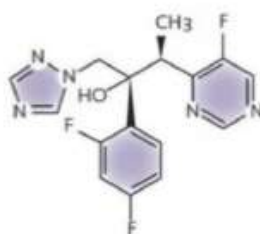
Fuente: Arenas, R; 2014; pág. 412.

Itraconazol es más activo in vitro e in vivo que Ketoconazol y Fluconazol, se lo emplea para el tratamiento de Aspergilosis, Candidiasis, Coccidioidomicosis, Blastomicosis, Criptococosis e Histoplasmosis<sup>17 57</sup>.

Posee un espectro amplio frente *Cándida spp*, *C. Neoformans*, *B. Dermatitidis*, *H. Capsulatum*, *H. Duboisii*, *Aspergillus Flavus* y *A. Fumigatus*, *S. Schenckii*<sup>57</sup>, *Trichophyton spp* y en *Cándida Krusei* posee actividad moderada, en otras cepas de *Cándida* in vitro es más activo que el Ketoconazol<sup>16</sup>.

Es fungistático frente a hongos levaduriformes y fungicida frente al género *Aspergillus*<sup>14</sup>, porque ejerce actividad sobre el citocromo P450 y el peróxido de hidrógeno<sup>16</sup>.

**FIGURA 26 ESTRUCTURA QUÍMICA VORICONAZOL**



Fuente: Arenas, R; 2014; pág. 416.

Es un derivado del Fluconazol que posee actividad antifúngica mejorada<sup>17</sup>, en el 2001 fue aprobado por la FDA para el tratamiento de micosis sistémicas e invasivas, en el 2002 se permitió en uso en el tratamiento de *Aspergilosis* masivas<sup>16</sup>.

Es triazol de amplio espectro frente a *C. Neoformans*, *Trichosporon spp*, *Aspergillus spp*, *Fusarium spp*<sup>57</sup>, hongos filamentosos y dimórficos. En el género *Cándida* es activo frente *Cándida. Krusei*, *Cándida Albicans* y *Cándida Glabrata* con menor sensibilidad a Fluconazol<sup>14</sup>. El Voriconazol es una de las opciones para el tratamiento de candidiasis cuando existe resistencia al Fluconazol<sup>17</sup>.

Los efectos adversos que causa el Voriconazol incluyen alteraciones en la vista<sup>17</sup>, mal funcionamiento hepático, fiebre, náuseas, vómito, diarrea, cefalalgia, edema periférico, dolor abdominal, alteraciones al respirar, erupciones cutáneas en 7%<sup>16</sup>.

**FIGURA 27 SITIO DE ACCIÓN DE LA CÉLULA FÚNGICA DONDE ACTÚAN EL GRUPO**



Fuente: Arenas, R; 2014; pág. 408.

Los antifúngicos que se encuentran en este grupo inhiben al citocromo P-450 de la célula fúngica, por medio de la activación de la enzima C-14- $\alpha$ -dimetilasa, la cual interrumpe la síntesis del ergosterol de la membrana celular<sup>16 14 57 59</sup>. Debido a la falta de ergosterol de la membrana, se acumula esteroides tóxicos y aumenta la permeabilidad de la membrana y deterioro progresivo del crecimiento del hongo<sup>14 16 59</sup>.

#### **2.8.4. Tratamiento de candidiasis en mujeres embarazadas**

Existen varios antifúngicos disponibles para el tratamiento de Candidiasis de los cuales incluyen: Butoconazol, Clotrimazol, Miconazol, Fluconazol, Ternocazol, Nistatina<sup>17 19 41</sup>, Ketoconazol tópico<sup>25</sup>. Los polienos tópicos alcanzan una curación del 75-85% y los azoles tópicos 65-90%<sup>30</sup>.

La aplicación antifúngica tópica de 7 días es eficaz y segura para el tratamiento de la candidiasis en mujeres embarazadas<sup>2</sup>, el uso de antifúngicos orales no se recomienda por sus complicaciones al feto<sup>19</sup>. Los azoles orales tienen un efecto de toxicidad<sup>30</sup>. El uso excesivo de antifúngicos tópicos ha producido efectos adversos como edema, irritabilidad de la piel e incluso el estado de dolor en la zona de la vulva<sup>44</sup>.

En casos de candidiasis que se extienda a nivel introito se recomienda cremas antimicóticas para la piel como el Clotrimazol 29 veces al día durante 1 semana<sup>41</sup>. Para el tratamiento de *Cándida Glabrata* se recomienda supositorios vaginales de ácido bórico 600 mg durante 14 días, o Anfotericina<sup>39 41</sup>.

Debido a la resistencia de *Cándida Krusei* al Fluconazol y Flucitosina se pueden emplear Clotrimazol, Ciclipirox, Cloruro de Decualinio, Octenidina que se emplea como alternativa para la candidiasis<sup>41</sup>.

Un estudio realizado reveló que el 34 y 64% de los partos prematuros se podrían prevenir con la aplicación de Clotrimazol vaginal en mujeres que padecían candidiasis vaginal<sup>19 53</sup>, la aplicación del Clotrimazol en crema se lo realiza en un periodo de duración es de 6 días<sup>53</sup>.

El Fluconazol es un antifúngico económico y su administración es por vía oral pero sin embargo se ha reportado resistencia en mujeres que padecen candidiasis vaginal<sup>44</sup>. La dosis usada de Fluconazol para candidiasis vaginal consiste en 10 a 14 días de terapia usado como agente tópico u oral 150 mg<sup>44</sup>.

En la actualidad se han realizado estudios sobre vacunas que inducen una respuesta en el huésped contra especies de *Cándida* sin alterar la flora vaginal<sup>39</sup>.

### **2.8.5. Mecanismos de resistencia a los antifúngicos**

La terapia empírica antifúngica podría ser un factor de riesgo para el aumento de resistencia ya que no todas las especies de *Cándida* tienen la misma susceptibilidad ante los antifúngicos<sup>19</sup>.

Las pruebas de susceptibilidad son pruebas para determinar que agente antifúngico es el apropiado, ya que las especies *Cándida* pueden no ser susceptibles a los antifúngicos<sup>19</sup>.

Estudios de susceptibilidad indican que *Cándida Krusei* es resistente al Ketoconazol. Otros estudios reveló que *Cándida Albicans*, *Cándida Kefyr*, *Cándida Parapsilosis* eran susceptibles al Fluconazol, Ketoconazol, Itraconazol y Nistatina<sup>19</sup>, mientras que 1 de cada 6 aislamientos de *Cándida Glabrata* eran resistentes a los azoles<sup>19</sup>.

Las biopelículas de *Cándida* son resistentes a los antifúngicos de uso común como los azoles y polienos<sup>50</sup>. Debido que se produce una alteración en la composición del esterol y se asocia a la resistencia de los antifúngicos<sup>50</sup>.

Las especies No-albicans como *Cándida Krusei* han adquirido resistencia intrínseca Fluconazol, mientras que *Cándida Glabrata* ha desarrollado resistencia adquirida posteriormente a una exposición a los antifúngicos<sup>20 58</sup>. *Cándida Tropicalis* es susceptible a Fluconazol<sup>20</sup>.

El ergosterol de la membrana fúngica que ejerce actividad Anfotericina B, se forma a partir de lanosterol, la biosíntesis implica distintos pasos enzimáticos codificados por ERG6, ERG11, ERG24, ERG25, ERG26, ERG27, ERG2, ERG3, ERG5, ERG4<sup>58</sup>. La resistencia del ergosterol y Anfotericina B se han asociado a mutaciones combinadas (ERG11 Y ER3 O ERG5) e individuales( ERG6 O ERG2)de la biosíntesis de pasos enzimáticos<sup>58</sup>, que codifican las enzimas esterol C-8 isomerasa, esterol C-5 desaturasa y esterol C-25 metil-transferasa<sup>14</sup>.

Otro mecanismo de resistencia de la Anfotericina B se da por la sustitución del ergosterol por otros con menos afinidad de estas moléculas como el fecosterol que impiden la unión con los polienos<sup>14 16</sup>.

La resistencia de la Flucitosina se atribuye al uso de monoterapia<sup>14</sup> que codifican en los genes FCY2, FCY1 Y FUR1<sup>58</sup>, también se relaciona a mutaciones que

convierten la flucitosina en metabolitos tóxicos 5-fluorouracilo y 5-fluorouridina monofosfato que pueden generar resistencia<sup>57</sup>.

Otro mecanismo de resistencia de la Flucitosina se relaciona a la pérdida de actividades enzimáticas o captación de la actividad permeasa para convertir a la flucitosina en sus productos<sup>16</sup>. Dada a la pérdida o desaparición de estas actividades enzimáticas otorga resistencia a la flucitosina<sup>14 16</sup>.

Los mecanismos de resistencia al grupo de los azoles incluyen el aumento del flujo de salida de azol, la sobreexpresión de genes CDR1 O CDR2 de la superfamilia de casete de unión de ATP<sup>17 59</sup>, lleva a una disminución de la concentración de los medicamentos por debajo del nivel tóxico<sup>57 59</sup>.

Las mutaciones del gen ERG11<sup>59</sup>, que codifica la enzima lanosterol 14-desmetilasa, producen una diana modificada con poca afinidad para el grupo de los azoles<sup>14</sup>, se han descrito más de 140 mutaciones puntuales del ERG11 que son resistentes a los azoles, y en otros aislamientos se han encontrado ser susceptibles<sup>58</sup>.

#### **2.8.6. Pruebas rápidas para la identificación de *Cándida***

Existen varias pruebas para la identificación de especies de *Cándida* entre ellas el kit de *Cándida* API tiene una alta sensibilidad y especificidad<sup>46</sup>, es un método convincente y confiable que se identifica especies por coloraciones y las características morfológicas que se diferencian de una especie a otra<sup>46</sup>.

Para la identificación de especies *No- albicans* se utiliza el kit API 20 *canda-AUX*(BioMerieux), se constituye de 20 pocillos, que en su interior contienen sustratos para la identificación de la prueba de asimilación de carbohidratos<sup>46</sup>, se incuban a 38°C y se observan a las 24, 48, 72 horas<sup>46</sup>.

Existen varios métodos y técnicas moléculas muy precisos para la identificación de especies, sin embargo de alto costo y muy dificultoso de emplearlos<sup>17</sup>, el sistema API 20C *AUX*(Biomerieux, Marcy-I'FEtoile, Francia), es menos costoso y aplicable en la parte clínica, siendo confiable y seguro<sup>17 54</sup>.

**FIGURA 28 PRUEBA API 20 CANDA- AUX KIT PARA LA IDENTIFICACIÓN DE ESPECIES DE *CÁNDIDA***



Fuente: Khairi, J; Al-Ruaby, W; 2016; pág 223.

El sistema Auxacolor se fundamenta en la utilización de carbohidratos y el crecimiento se visualiza mediante colores el indicador de pH, es rápido y preciso para identificar especies en medios sólidos<sup>17</sup>.

El Panel Fungichrom es un sistema que detectan levaduras por el cambio de color en sus 16 pocillos mediante actividades enzimáticas<sup>17</sup>, es un sistema usado en los laboratorios de Microbiología, de fácil uso de lectura, rapidez en los resultados y de buen costo<sup>17</sup>.

Candifast es un método de asimilación para la identificación rápida de especies comunes de *Cándida*, se basa en la susceptibilidad y en la fermentación de 7 azúcares mediante el cambio de color del indicador a amarillo o fucsia<sup>17</sup>.

El sistema *Cándida* ID es un kits que contienen un sustrato cromogénico de indol glucosaminida<sup>20</sup>, y se hidroliza mediante los aislamientos de especies de *Cándida* formando colonias de color turquesa o azul para *Cándida Albicans*, y color rosa *Cándida Tropicalis*, *Cándida Lusitaniae*, *Cándida Kefyr* después de las 48 horas<sup>20</sup>. Pero no es selectivo en la identificación de las especies<sup>20</sup>.

**FIGURA 29 COLONIAS AZULES DE *CÁNDIDA ALBICANS* EN EL SISTEMA CÁNDIDA I**



Fuente: Arenas, R; 2014; 250.

Mediante la identificación bioquímica el sistema RapID Yeast Plus es una prueba precisa para la identificación de levaduras comunes y no comunes de importancia clínica<sup>17</sup>, contienen sustratos se promueve un perfil bioquímico que dan buenos resultados para las especies más comunes de *Cándida*<sup>17</sup>.

**FIGURA 30 MICROSCAN PARA IDENTIFICACIÓN DE ESPECIES DE *CÁNDIDA***



Fuente: Arenas, R; 2014; pág. 254.

El auxonograma clásico de Wickerham es exacto pero laborioso, ha sido reemplazado por métodos recientes (API20C, API32C, ViteK, Uni-Yeast-Tek, Minitex, Yeast-Ident, MicroScan)<sup>16</sup>, y su lectura se la realiza por medio de la computadora. Las pruebas clásicas se basan en la fermentación de los carbohidratos mediante el color<sup>16</sup>.

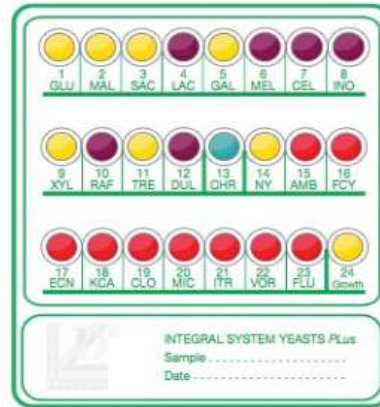
Las técnicas son confiables y precisas, métodos como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) se utilizan para el diagnóstico y caracterización de especies de



*Cándida*<sup>19 20 39</sup>. También se emplea para la detección de mutaciones asociadas a la resistencia antifúngica<sup>20</sup>

## 2.9. Integral System Yeast Plus

**FIGURA 31 PANEL INTEGRAL SYSTEM YEAST PLUS PARA LA IDENTIFICACIÓN DE LEVADURAS**



Fuente: Inserto Integral System Yeast Plus; 2012; pág 1.

Para la identificación de especies de levaduras se utilizan kit comerciales que proporcionan una identificación rápida y una susceptibilidad antifúngica<sup>60</sup>.

El sistema Integral System Yeasts Plus es un panel de 24 pocillos de reacción que contiene sustratos bioquímicos y antimicóticos para la identificación y prueba de sensibilidad antifúngica de levaduras clínicamente importantes<sup>60</sup>, el panel se inocula mediante una suspensión y se incuba a 36°C durante 48 horas<sup>60</sup>.

La identificación se basa en la asimilación de azúcares que se interpretan por el cambio de color en el pocillo 1-GLU a 12-DUL<sup>60</sup>.

La combinación de reacciones positivas y negativas permite calcular un código numérico para identificar levaduras mediante el uso de códigos<sup>60</sup>. El pocillo 13-CHR contiene un sustrato cromogénico, que mejora la identificación levaduras y evaluar el cambio de color en el pocillo. Color verde para *Candida Albicans*<sup>60</sup>.

El kit Integral System Yeast Plus nos permite identificar con el sustrato cromogénico especies como: *Cándida Albicans*, *Cándida Krusei*, *Cándida Tropicalis*, *Cándida Glabrata*<sup>61</sup>, *Cándida Parapsilosis*, *Cándida Dubliniensis*, *Cándida Kefyr*, *Cándida Lusitaniae*, *Cándida Guillermondii*, *Cándida Stellatoidea*, *Cryptococcus Neoformans*, *Cryptococcus Albidus*<sup>61</sup>, *Cryptococcus Laurentii*, *Rhodotorula Glutinis*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Geotrichum Candidum*<sup>61</sup>

### 2.9.1. Susceptibilidad a los antifúngicos

FIGURA 32 INTERPRETACIÓN DE LA SUSCEPTIBILIDAD DE ANTIMICÓTICO



Fuente: Inserto Integral Yeast System Plus; 2012; pág. 2.

Se evalúan mediante el crecimiento o inhibición de levaduras en los pocillos que contienen antimicóticos 14-NY a 23-FLU<sup>60</sup>.

El cambio de color rojo a amarillo en los pocillos indica la resistencia a la concentración del antimicótico en el pocillo<sup>60</sup>.

El cambio de color rojo a naranja en los pocillos indica ser intermedio a la concentración del antimicótico en el pocillo<sup>60</sup>.

Cuando se conserva el color rojo en el pocillo indica la sensibilidad a la concentración del antimicótico<sup>60</sup>.

El pocillo 24-Growth no contiene concentración de antimicóticos, contiene un medio de control de crecimiento<sup>60</sup>.

**TABLA 5 COMPOSICIÓN DEL KIT INTEGRAL SYSTEM YEASTS PLUS**

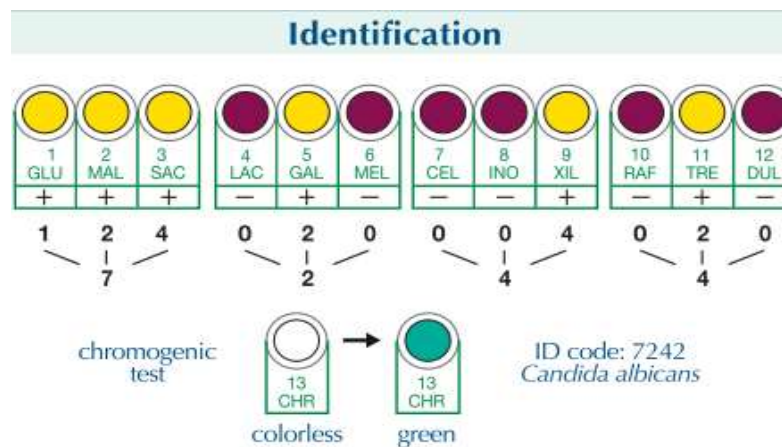
<b>POZO</b>	<b>CONTENIDO</b>	<b>POZO</b>	<b>REACCIÓN CROMÁTICA</b>
<b>1-GLU</b>	Glucosa	<b>13-CHR</b>	Subtracto cromogénico
<b>2-MAL</b>	Maltosa	<b>POZO</b>	<b>ANTIMICÓTICO</b>
<b>3-SAC</b>	Sacarosa	<b>14-NY</b>	Nistanina 1.25ug/ml
<b>4-LAC</b>	Lactosa	<b>15-AMB</b>	Anfotericina B 2ug/ml
<b>5-GAL</b>	Galactosa	<b>16-FCY</b>	Flucitosina 16 ug/ml
<b>6-MEL</b>	Melibiosa	<b>17-ECN</b>	Econazol 2 ug/ml
<b>7-CEL</b>	Celobiosa	<b>18-KCA</b>	Ketoconazol 0.5 ug/ml
<b>8-INO</b>	Inositol	<b>19-CLO</b>	Clotrimazol 1 ug/ml
<b>9-XYL</b>	Xilosa	<b>20-MIC</b>	Miconazol 1 ug/ml
<b>10-RAF</b>	Rafinosa	<b>21-ITR</b>	Itraconazol 1 ug/ml
<b>11-TRE</b>	Trehalosa	<b>22-VOR</b>	Voriconazol 2 ug/ml
<b>12-DUL</b>	Dulcitol	<b>23-FLU</b>	Fluconazol 4mg/L
		<b>24-Growth</b>	Control de crecimiento

### **2.9.2. PROCEDIMIENTO PARA REALIZAR LA SIEMBRA EN EL KITS INTEGRAL YEAST SYSTEM PLUS**

- Tomar con un asa estéril una o más colonias aisladas de un medio de cultivo selectivo<sup>62</sup>.
- Suspender la colonia obtenido del medio selectivo con el vial de solución fisiológica (suspensión A). La cual debe poseer una turbidez de 0.5 MacFarland<sup>62</sup>.
- Transferir 20 landas de la suspensión A en el vial de la solución fisiológica (suspensión B). Agregar el disco de xilosa en el pocillo 9<sup>62</sup>.
- Dispensar 0.2 ml de la suspensión A, en los pocillos del 1 al 13 para la identificación de especies. Dispensar 0.2 ml de suspensión B en los pocillos del 14 al 24 para realizar la prueba de susceptibilidad antifúngica<sup>62</sup>.

- Cubrir todos los pocillos del sistema con una gota de aceite de vaselina, excepto el pocillo 13-CHR y lleve a incubación a  $36 \pm 1$  °C durante 48 horas<sup>62</sup>.
- Anotar los resultados de la prueba en el formulario que viene en el kit, obteniendo un código numérico que nos permite identificar la especie obtenida<sup>62</sup>.

**FIGURA 33 LECTURA DE KIT A TRAVÉS DE NUMERACIONES PARA LA IDENTIFICACIÓN DE LA ESPECIE**



Fuente: Integral Yeast System Plus; 2012; pág. 2.

- Las 12 pruebas bioquímicas se dividen en 4 grupos, cada uno con 3 pruebas y se indican valores de 1, 2 o 4<sup>62</sup>.
- Valor 1: primera prueba positiva de cada grupo (1-GLU, 4-LAC, 7-CEL, 10-RAF)<sup>62</sup>.
- Valor 2: segunda prueba positiva (2-MAL, 5-GAL, 8-INO, 11-TRE)<sup>62</sup>.
- Valor 4: tercera prueba positiva de cada grupo (3-SAC, 6-MEL, 9-XYL, 12-DUL)<sup>62</sup>.
- Valor 0: prueba negativa<sup>62</sup>.
- A través de la suma de los 4 grupos se obtiene un código de 4 dígitos que permite la identificación del microorganismo utilizando la tabla de códigos<sup>62</sup>.

## CAPÍTULO III.

### 3.1. Objeto de estudio

Se incluyó en el estudio muestras de secreciones vaginales de mujeres en estado de gestación que acudieron al Hospital Obstétrico Ángela Loayza de Ollague.

### 3.2. Lugar de estudio

El estudio se realizó en el Hospital Obstétrico Ángela Loayza de Ollague ubicado en el Sur de la ciudad de Santa Rosa, provincia de El Oro, en las calles octava s/n, intersección novena, Cdla "El Bosque" <sup>63</sup>.

**FIGURA 34 UBICACIÓN DEL HOSPITAL OBSTÉTRICO ÁNGELA LOAYZA DE OLLAGUE**



Fuente: Enrique, N; Declaratoria Ambiental Ex Post del Hospital Obstétrico Ángela Loayza de Ollague; 2016; pág. 21.

### 3.3. Periodo de estudio

Se solicitó mediante oficio al Doctor Xavier Molina director del Hospital Obstétrico Ángela Loayza de Ollague del cantón Santa Rosa la previa autorización para permitir el desarrollo del análisis de las muestras en el área de Microbiología

en los meses febrero-abril 2019 y acceder al Registro Automatizado de Consultas y Atenciones Ambulatorias (RDACCA y sistema PRAS).

### **3.4. Diseño de estudio**

#### **3.4.1. Tipo de investigación**

El presente estudio fue de tipo experimental, descriptivo, transversal. Se recopiló información mediante observación directa en campo y el análisis documental para obtener información bibliográfica de tipo secundaria.

Además se aplicó formularios elaborados por las investigadoras para la obtención del consentimiento informado para la toma de muestra y registro fotográfico evidenciándose el problema como tal en su embarazo.

Se aplicó el método colorimétrico Integral System Yeast Plus y cultivos microbiológicos para la identificación de la especie *Cándida* en mujeres embarazadas que acudieron al Hospital Obstétrico Ángela Loayza de Ollague

### **3.5. Población y universo de estudio**

El universo estuvo conformado por 506 mujeres embarazadas del tercer trimestre de gestación que se atendieron por consulta externa mensualmente en el Hospital Obstétrico Ángela Loayza de Ollague.

### **3.6. Selección y tamaño de la muestra**

La muestra fue conformada por 100 mujeres embarazadas de 19 a 30 años que presentaban secreción vaginal y con diagnóstico de Candidiasis que acudieron por consulta externa al Hospital Obstétrico Ángela Loayza de Ollague que aceptaron ser parte del estudio y firmaron el consentimiento informado.

Cálculo para la obtención de la muestra con los siguientes parámetros:

- $Z_{\alpha^2}$  = nivel de confianza de 95%
- P= proporción de la variable a la derecha 0.03%
- Q= proporción de la variable a la izquierda 0.97%
- $E^2$  = nivel de precisión de 0.03
- N= universo conformado por 506 mujeres

$$n = \frac{N \cdot Z_{\alpha}^2 (P * Q)}{E^2(N-1) + Z_{\alpha}^2 (P * Q)}$$

$$n = \frac{506(1.962)^2(0.03 \times 0.97)}{(0.03)^2 (506-1) + (1.962)^2 (0.03 \times 0.97)}$$

$$n = \frac{506(0.1118)}{0.0009 (505) + 3.8416 (0.02910)}$$

$$n = \frac{56.571}{0.566}$$

**n= 100 R/**

### 3.6.1. Criterio de inclusión

- Pacientes gestantes que acudieron por consulta externa en el tercer trimestre de gestación al Hospital Obstétrico Ángela Loayza de Ollague.
- Pacientes embarazadas de 19 a 30 años con sintomatología asociadas a candidiasis atendidas durante el periodo del tiempo establecido en la investigación.
- Pacientes que autorizaron ser parte del estudio y firmaron el consentimiento informado.
- Pacientes en el tercer trimestre de gestación.

### 3.6.2. Criterios de exclusión

- Pacientes gestantes que no acuden al Hospital Obstétrico Ángela Loayza de Ollague.
- Antecedentes de alguna aplicación tópica, cremas, óvulos vaginales
- Toma de medicamentos previo a la toma de muestra.
- Mujeres no embarazadas.
- Mujeres embarazadas que no autorizaron ser parte del estudio.

### 3.6.3. Análisis de la investigación

Los datos obtenidos fueron analizados y procesados a través del programa IBM SPSS Statistics Version 23.0 (Statistical Product and Service Solutions para Windows), aplicando estadística descriptiva y cruce de variables cualitativas.

La información fue representada mediante gráficos y barras estadísticas conforme a su frecuencia y porcentajes de las variables cualitativas estudiadas, para subsiguiente análisis de los mismos.

### 3.7. Métodos de laboratorio

#### 3.7.1. Métodos cualitativos

<b>MÉTODOS CUALITATIVOS UTILIZADOS</b>	
<b>Método cualitativo</b>	Examen microscópico en fresco con suero fisiológico, hidróxido de potasio.
<b>Método de tinción simple</b>	Tinción de azul de lactofenol.
<b>Método de tinción doble</b>	Tinción de Gram.
<b>Método colorimétrico</b>	Integral System Yeast Plus.
<b>Método basado en medios de cultivo</b>	Agar Saboraud Dextrose para el crecimiento de levaduras.
<b>Método de tubo Germinal</b>	

#### 3.7.2. Métodos cuantitativos

<b>Métodos Cuantitativos</b>	
<b>Método colorimétrico</b>	Medición de pH a la muestra de secreción vaginal <sup>64</sup> .



### 3.8. Técnicas de laboratorio

<b>Análisis químico</b>	
<b>Técnica: Medición de pH</b>	Se compara la variación de pH con una escala de color, se interpreta si la muestra posee pH ácido, neutro o alcalino <sup>64</sup> .
<b>Análisis Microscópico</b>	
<b>Técnica: Examen en fresco</b>	Se puede observar microscópicamente células y levaduras presentes en muestras, las levaduras son más grandes que las bacterias <sup>34</sup> .
<b>Técnica: Tinción de Gram</b>	Permite identificar bacterias Gram Positivas y Gram Negativas por su coloración <sup>14 56</sup> . Gram Negativa de color rosado y Gram Positivas de color azul oscuro o violeta <sup>56</sup> .
<b>Técnica de azul de Lactofenol</b>	Permite visualizar estructuras de hongos que son teñidas de azul y aumentar el contraste <sup>14</sup> .
<b>Técnica de hidróxido de potasio KOH 10%</b>	Permite observar elementos fúngicos que están presentes en los tejidos <sup>14</sup> .
<b>Técnica : Tubo Germinal</b>	Prueba específica para diferenciar <i>Cándida Albicans</i> de otras especies de <i>Cándida spp</i> <sup>8 34 20</sup>
<b>Análisis Macroscópico</b>	
<b>Técnica: Agar Saboraud</b>	Medio selectivo que se utiliza para aislar hongos de importancia clínica <sup>14</sup> .
<b>Técnica: Integral System Yeast Plus</b>	Sistema de 24 pozos que contiene sustrato bioquímico y antimicóticos, para la identificación de levaduras de importancia clínica <sup>62</sup> .

### 3.9. Materiales de laboratorio

<p style="text-align: center;"><b>EQUIPOS</b></p>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Cocineta</li><li>• Estufa</li><li>• Autoclave</li><li>• Balanza</li><li>• Densitómetro</li><li>• Cabina de seguridad</li><li>• Refrigerador</li><li>• Lámpara</li><li>• microscopio</li></ul>
<p style="text-align: center;"><b>MATERIALES</b></p>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Matraz</li><li>• Vaso de precipitación</li><li>• Varilla de vidrio</li><li>• Cajas Petri</li><li>• Asas microbiológicas</li><li>• Mechero</li><li>• Portaobjetos</li><li>• Cubreobjetos</li><li>• Gradillas</li><li>• Tubos de ensayo</li><li>• Pipetas 20ul 100 ul</li><li>• Puntas desechables</li><li>• Espéculo vaginal desechable</li><li>• Hisopos estériles</li><li>• Cinta para pH</li><li>• Pinzas</li><li>• Algodón</li><li>• papel</li><li>• Gasas</li><li>• Cinta de testigo</li><li>• Guantes estériles</li></ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mascarilla quirúrgica</li> <li>• Gorro estéril</li> <li>• Lápiz graso</li> </ul>
<b>REACTIVOS</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Azul de lactofenol</li> <li>• Aceite de inmersión</li> <li>• Aceite de vaselina</li> <li>• Alcohol Industrial</li> </ul>
<b>SOLUCIONES</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Suero fisiológico</li> <li>• Escala de Mac Farlang</li> </ul>
<b>SUSTANCIAS</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Agar Saboraud</li> </ul>
<b>COLORANTES</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cristal violeta</li> <li>• Yodo</li> <li>• Alcohol acetona</li> <li>• Safranina</li> </ul>
<b>MUESTRA</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Secreción vaginal</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• INTEGRAL SYSTEM YEAST PLUS</li> </ul>	

### **3.10. Antecedentes de la metodología**

Gracias a las autoridades del Hospital Obstétrico Ángela Loayza de Ollague por facilitarnos la dependencia del área de Microbiología para la realización de la investigación.

### **3.11. Ubicación del desarrollo del estudio**

El área de microbiología está ubicada en el laboratorio del Hospital Obstétrico Ángela Loayza de Ollague.



Se debe anticipar al paciente de las indicaciones previas que solicita el laboratorio para la toma de muestra.

### **3.12.1. Procedimiento para la toma de muestra**

- Previo a la toma de muestra se colocará el equipo de bioseguridad: mandil, guantes, bata de laboratorio, cofia, cubre boca y se seguirá con el protocolo de laboratorio.
- Se verificará si el paciente cumple con las indicaciones previas a la toma de muestra.
- Se le pedirá a la paciente que se coloque una bata para la toma de muestra, y se recueste en una camilla en posición ginecológica.
- Luego de que la paciente se encuentre en posición ginecológica procedemos a la colocación del espéculo sin lubricante.

**FIGURA 37 INTRODUCCIÓN DEL ESPÉCULO VAGINAL, OBSERVÁNDOSE EL CUELLO UTERINO DE LA MUJER**



- Se tomarán 3 hisopos que se rota en la pared del canal de la vagina, se retira cuidadosamente evitando contaminación.

**FIGURA 38 HISOPOS ESTÉRILES PARA LA TOMA DE MUESTRA**



- El primer hisopo se lo utilizó para la determinación de pH y luego se colocó en un tubo donde hubo suero fisiológico.

**FIGURA 39 DETERMINACIÓN DE pH, Y TUBOS DE ENSAYO PARA LA OBSERVACIÓN DE EXAMEN EN FRESCO**



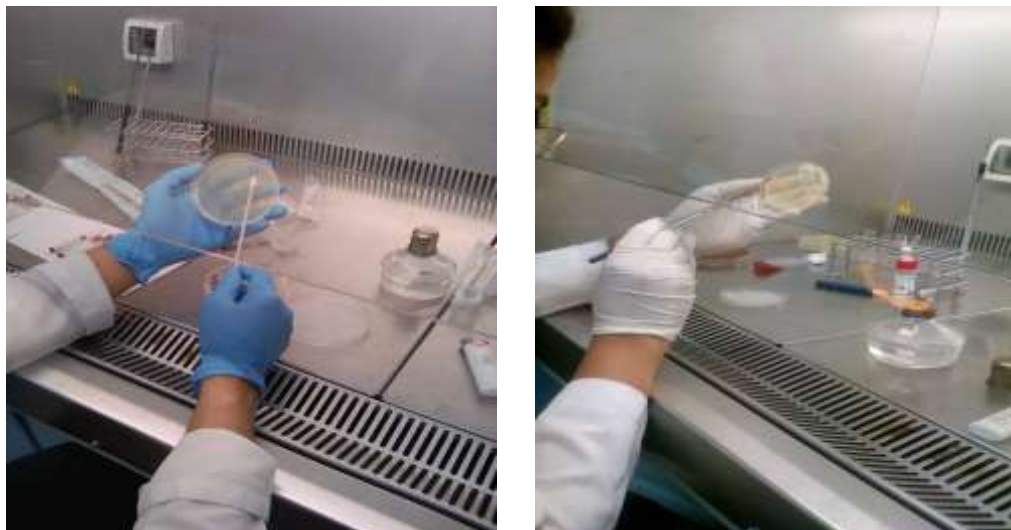
- El segundo hisopo se colocó en un portaobjeto que se utilizó para la tinción de Gram y azul de lactofenol.
- Una vez tomada a la muestra a todas las mujeres en los horarios de 8:00-10:00 am se procedió a la observación en el microscopio con lente de 40x para el examen en fresco y azul de lactofenol, para tinción de Gram se coloca una gota de aceite de inmersión y se observa con lente de 100x.

**FIGURA 40 OBSERVACIÓN AL MICROSCOPIO DE LAS MUESTRAS DE SECRECIÓN VAGINAL**



- Y el tercer hisopo realizando un estriado se lo colocará en una caja Petri rotulada, previamente elaborado el medio de cultivo Saboraud, medio selectivo para hongos y levaduras.

**FIGURA 41 ESTRIADO EN CAJA PETRI CON EL MEDIO DE CULTIVO SABORAUD**



**FIGURA 42 CAJA PETRI CON MEDIO SABORAUD ROTULADA CON EL CÓDIGO ÚNICO PARA CADA PACIENTE**



- Posteriormente se lo llevó a la incubadora a una temperatura de 35.4°C a 24-48 horas
- Luego de las 24-48 horas se pueden observar colonias de levaduras que por su color y aspecto se diferencian unas de otras.

**FIGURA 43 COLONIAS DE CÁNDIDA ALBICANS**



- Para la realización del tubo germinal se tomó una colonia del medio Saboraud con suero de un paciente, se lo llevó a incubación a 37°C y se observó en el microscopio con lente de 40x.



- Para la utilización del kit Integral System Yeast Plus se tomó una colonia del medio Saboraud y se lo llevó a la incubadora a T 35.4°C.
- Luego de 48 horas se identificó especies de *Cándida* en muestras de secreción vaginal y la susceptibilidad ante los antifúngicos.

**FIGURA 44 INOCULACIÓN DE LEVADURAS EN EL KIT INTEGRAL SYSTEM YEAST PLUS**



**FIGURA 45 LECTURA DESPUÉS DE 48 HORAS DEL KIT**



## CAPÍTULO IV

### 4.1.RESULTADOS

Cálculo para la determinación de incidencia en el Hospital Obstétrico Ángela Loayza de Ollague

$$\text{Incidencia} = \frac{\text{Números de casos nuevos}}{\text{Población del riesgo}} \times 100$$

$$\text{Incidencia} = \frac{100 \text{ casos nuevos}}{506 \text{ mujeres embarazadas en riesgo}} \times 100$$

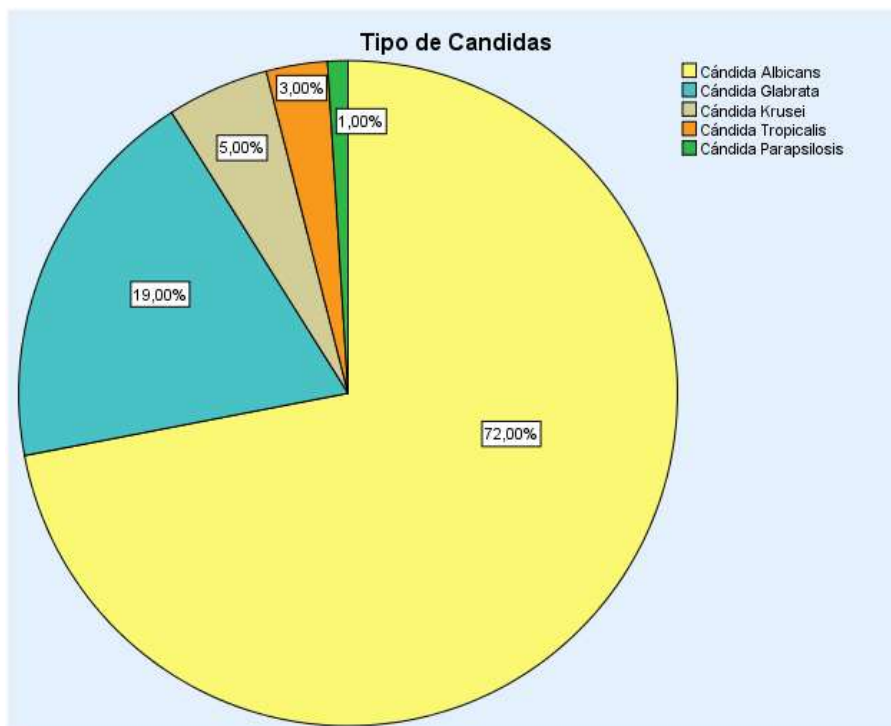
$$\text{Incidencia} = 20 \text{ x cada } 100 \text{ gestantes}$$

#### Análisis de Datos

El número de casos de incidencia, es decir los nuevos casos que encontramos en nuestro estudio fueron 100 y relacionados con las 506 mujeres embarazadas en riesgo, y resultó una incidencia de 20.

La incidencia de 20 por cada 100 pacientes embarazadas relacionadas con nuestro universo que fue de 506 mujeres. Esto nos indica que en el embarazo hay incidencia de Cándida debido a cambios hormonales que sufren las mujeres embarazadas.

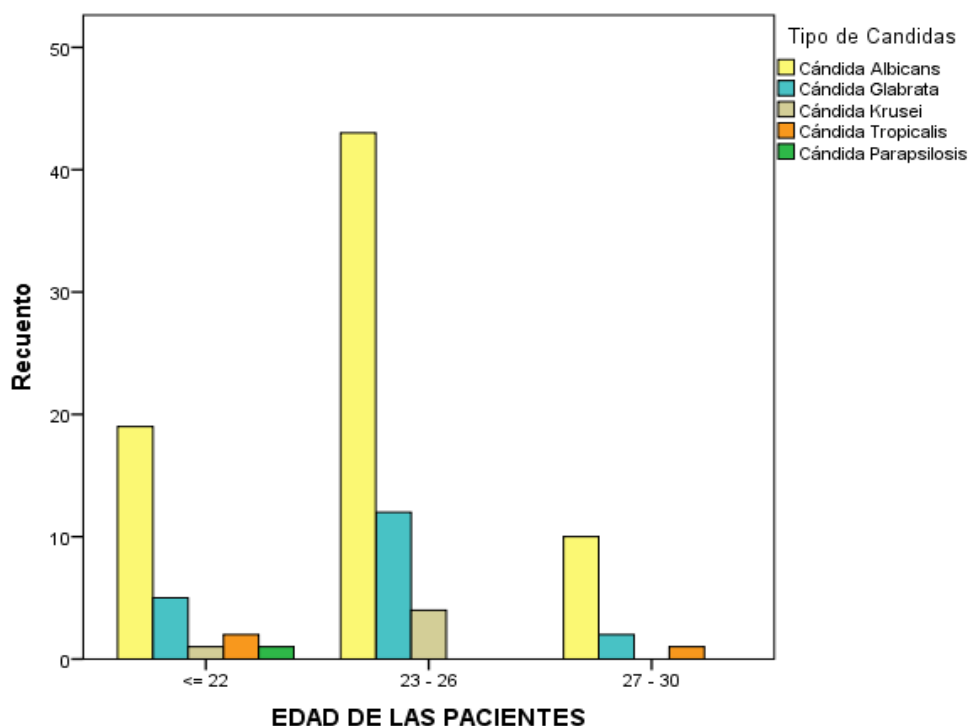
**GRÁFICO 1 IDENTIFICACIÓN DE ESPECIES DE *CÁNDIDA* EN SECRECIONES VAGINALES DE MUJERES EMBARAZADAS**



### **Análisis de Datos**

Las especies asociadas a Candidiasis vulvovaginal aisladas de las 100 mujeres embarazadas que acudieron al Hospital Obstétrico Ángela Loayza de Ollague mostraron que *Cándida Albicans* es la especie mayor aislada en muestras de secreciones vaginales, la segunda especie perteneciente a las No- albicans aislada en el estudio fue *Cándida Glabrata*, y aislamientos menos predominantes fueron *Cándida Krusei*, *Cándida Tropicalis* y *Cándida Parapsilosis*.

**GRÁFICO 2 EDAD DE LAS MUJERES EMBARAZADAS EN RELACIÓN DE LAS ESPECIES DE *CÁNDIDA* ENCONTRADAS EN EL ESTUDIO**

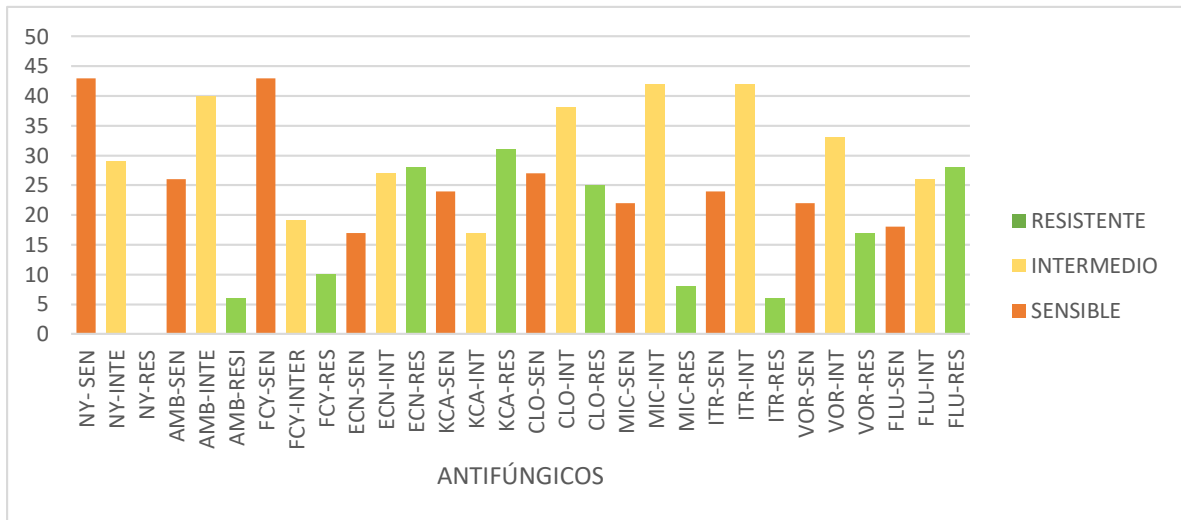


### Análisis de Datos

La distribución de las especies de *Cándida* según los grupos de edad de las mujeres embarazadas que asistieron al Hospital Obstétrico Ángela Loayza de Ollague mostró que la distribución mayor fue en el grupo de edad de 23-26 años (59%), seguido del grupo de 19-22 años (28%) y de 27-30 años (13%).

La distribución en los rangos de edad puede deberse a que son jóvenes sexualmente activas, y exceden el uso de antibióticos o usan anticonceptivos de las cuales son factores de riesgo para una infección por *Cándida*. Y por su estado de gestación sufren cambios hormonales en su cuerpo, y produce una alteración en la flora vaginal.

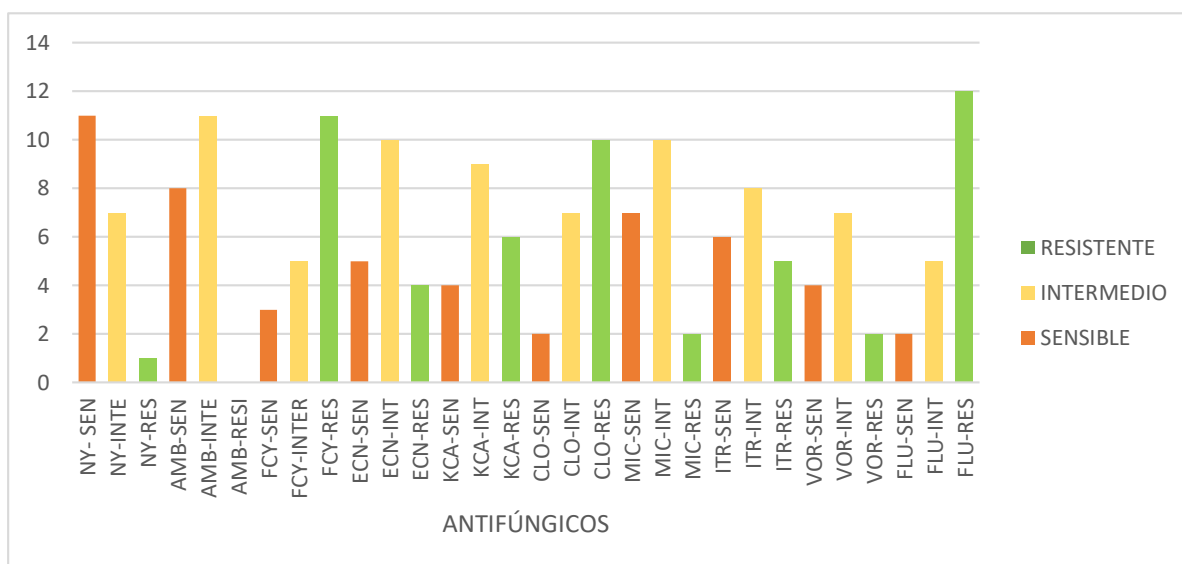
**GRÁFICO 3 SUSCEPTIBILIDAD DE *CÁNDIDA ALBICANS* ANTE LOS ANTIFÚNGICOS**



**Análisis de datos**

De los 72 casos encontrados de *Cándida Albicans* demuestran que son Sensibles (S) a los siguientes antifúngicos: Nistatina (1.25ug/ml), Flucitosina (16ug/ml). Intermedio (I) para Anfotericina B (2ug/ml), Clotrimazol (1ug/ml), Miconazol (1ug/ml), Itraconazol (1ug/ml) y Voriconazol (2ug/ml) y Resistente (R) al Econazol (2ug/ml), Ketoconazol (0.5ug/ml) y Fluconazol.

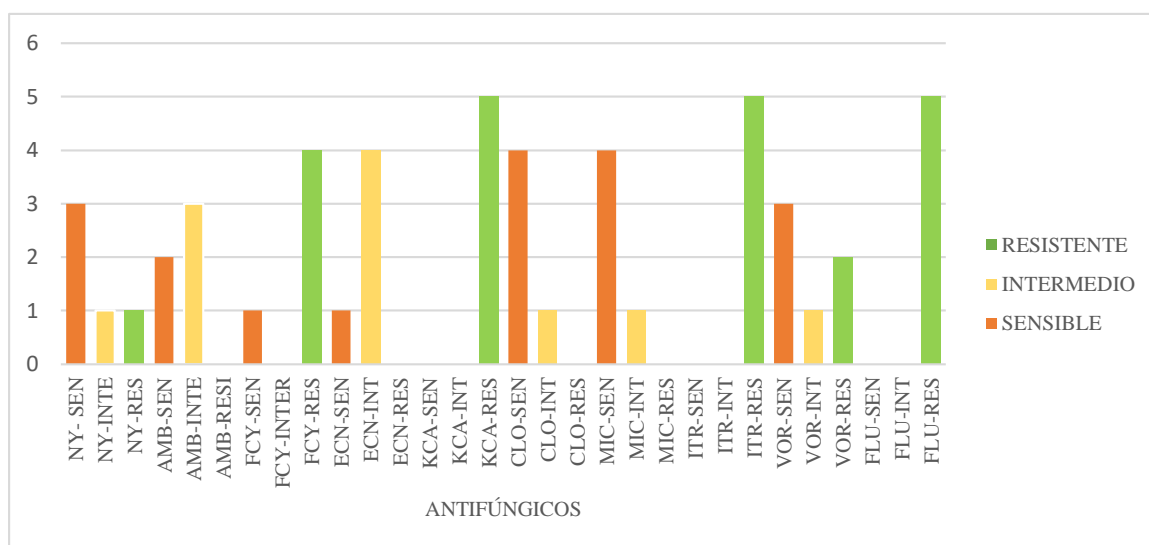
**GRÁFICO 4 SUSCEPTIBILIDAD DE *CÁNDIDA GLABRATA* ANTE LOS ANTIFÚNGICOS**



**Análisis de datos**

De los 19 casos encontrados de *Cándida Glabrata* demuestran que es Sensible (S) a Nistatina (1.25ug/ml). Es Intermedio (I) para los siguientes antifúngicos: Anfotericina B (2ug/ml), Econazol (2ug/ml), Ketoconazol (0.5ug/ml), Miconazol (1ug/ml), Itraconazol (1ug/ml), Voriconazol (2ug/ml), y Resistente (R) a la Flucitosina (16ug/ml), Clotrimazol (1ug/ml) y Fluconazol (4mg/L).

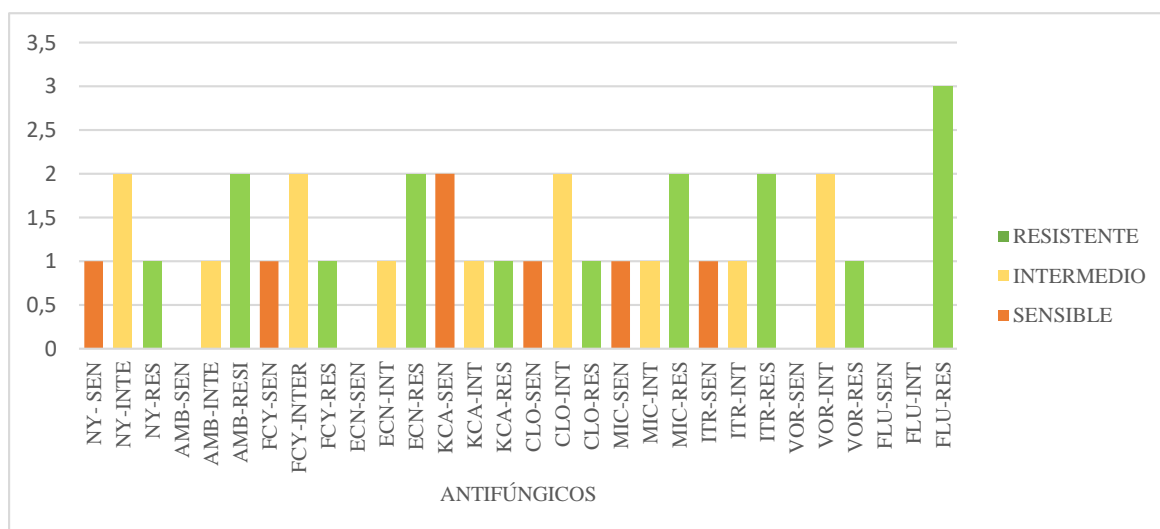
**GRÁFICO 5 SUSCEPTIBILIDAD DE *CÁNDIDA KRUSEI* ANTE LOS ANTIFÚNGICOS**



**Análisis de datos**

De los 5 casos encontrados de *Cándida Krusei* demuestran que son Sensibles (S) a los siguientes antifúngicos: Nistatina (1.25ug/ml), Clotrimazol (1ug/ml), Miconazol (1ug/ml), Voriconazol (2ug/ml). Es Intermedio (I) a la Anfotericina B (2ug/ml), Econazol (2ug/ml), y Resistente (R) a la Flucitosina (16ug/ml), Ketoconazol (0.5ug/ml), Itraconazol (1ug/ml), Fluconazol (4mg/L).

## GRÁFICO 6 SUSCEPTIBILIDAD DE *CÁNDIDA TROPICALIS* ANTE LOS ANTIFÚNGICOS

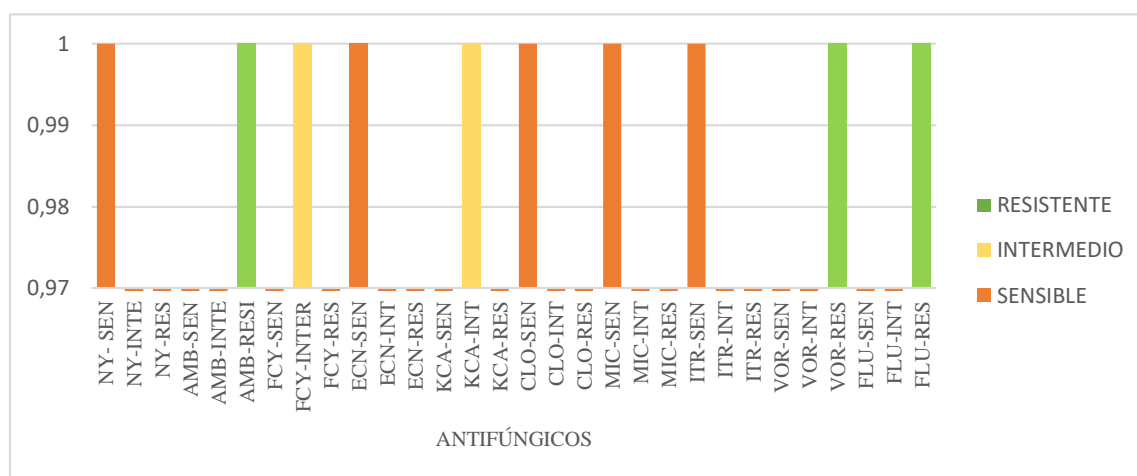


### Análisis de datos

De los 3 casos encontrados de *Cándida Tropicalis* demuestra que es Sensible (S) al Ketoconazol (0.5ug/ml). Es Intermedio (I) para los siguientes antifúngicos: Nistatina (1.25ug/ml), Flucitosina (16ug/ml), Clotrimazol (1ug/ml), Voriconazol (2ug/ml) y Resistente (R) a la Anfotericina B (2ug/ml), Econazol (2ug/ml), Miconazol (1ug/ml), Itraconazol (1ug/ml) y Fluconazol (4mg/L).



**GRÁFICO 7 SUSCEPTIBILIDAD DE *CÁNDIDA PARAPSILOSIS* ANTE LOS ANTIFÚNGICOS**



**Análisis de datos**

De 1 caso encontrado de *Cándida Parapsilosis* demuestra que es Sensible (S) a los siguientes antifúngicos: Nistatina (1.25ug/ml), Econazol (2ug/ml), Clotrimazol (1ug/ml), Miconazol (1ug/ml), Itraconazol (1ug/ml), es Intermedio (I) a la Flucitosina (16ug/ml), Ketoconazol (0.5ug/ml), y Resistente (R) a la Anfotericina B (2ug/ml), Voriconazol (2ug/ml), Fluconazol (4mg/L).

## 4.2. DISCUSIÓN

*Cándida Albicans* forma parte de la flora autóctona de nuestro cuerpo y no producirá infección al menos que haya alterado la respuesta de defensa en el huésped comportándose de manera oportunista y causando infección<sup>21</sup>. En la vagina la especie *Cándida Albicans* causa candidiasis vulvovaginal que es muy común en mujeres embarazadas, presentando recurrencia de esta infección<sup>24</sup>.

En este estudio la incidencia de las especies de *Cándida* fue del 20 por cada 100 mujeres embarazadas que se atendieron en el Hospital Obstétrico Ángela Loayza de Ollague.

Hay que partir de algo muy importante la incidencia va a variar dependiendo de las localizaciones y las poblaciones estudiadas, en los estudios publicados los últimos años. Indican que la incidencias de candidiasis en mujeres posee un rango de 12.1 a 57.3%<sup>30</sup>. Vijaya et al: (2014) indica que la incidencia de candidiasis vulvovaginal en el embarazo oscila entre del 10% y el 76%, en el porcentaje de nuestro estudio entra en el rango de los porcentajes de incidencias de candidiasis.

Estudios realizados en Nigeria indican que en los países africanos existe una alta incidencia de candidiasis 57.3% y 48%, seguidos de Brasil y Australia<sup>30</sup>, puede deberse a que existe mayor pobreza, promiscuidad o malos hábitos de higiene.

En Italia e India son los países europeos con un índice de incidencia más bajo del 19.5% e India 20.4%<sup>30</sup>. Un estudio realizado en el Hospital Materno Infantil "Matilde Hidalgo de Procel" en la ciudad de Guayaquil la incidencia presentada fue del 69%<sup>3</sup>. Fue mucho mayor a la incidencia encontrada en nuestro estudio, puede deberse a que Guayaquil posee un clima cálido y húmedo todo el año, en los meses que se realizó el estudio en el Hospital Materno Infantil "Matilde Hidalgo de Procel" fueron mayo 2014-febrero 2015 donde presenta la temperatura es mucho mayor en esos meses, logrando así la colonización de *Cándida*.

Hay estudios que demuestran que mujeres en el tercer trimestre de gestación son más vulnerables a desarrollar candidiasis, en nuestro estudio se seleccionaron solo pacientes del tercer trimestre de gestación, Un estudio realizado en Nigeria revela que en el tercer trimestre es más alta la prevalencia de candidiasis representando un

63.3%<sup>29</sup>, el 10% en el primer trimestre, 26.7% en el segundo trimestre<sup>29</sup>. Otro estudio demuestra que en el primer trimestre eran más vulnerables a desarrollar episodios de candidiasis con un 49%, el segundo trimestre con una 33% y en el tercer trimestre un 18%<sup>3</sup>. Un estudio que se realizó en Medellín Colombia indica que el mayor aumento de infecciones por *Cándida* fue en el tercer trimestre 50.7% y en el primer trimestre 14.9%<sup>2</sup>. En un estudio que se realizó Nigeria Ogbomoso se observó una mayor prevalencia de 54.3% en el segundo trimestre de gestación, en el primer trimestre 25.7% y en el tercer trimestre 20%<sup>42</sup>. Otro estudio coincide con el estudio realizado en Nigeria, en el segundo trimestre representó 58.5%, seguido del primer trimestre 53.2% y en el tercer trimestre 50.7%, pero los valores del primer trimestre con los del tercer trimestre se duplicaron en comparación del estudio realizado<sup>53</sup>, otro estudio coincide que en el segundo trimestre de gestación existe una mayor prevalencia 55% y en el primer trimestre 34.11%<sup>8</sup>. En el centro de Asaba Nigeria no está de acuerdo con el estudio mencionado y concuerda que en el Tercer trimestre de gestación existe una mayor prevalencia de Candidiasis en mujeres embarazadas 47%<sup>7</sup>, al igual que el estudio que se realizó en Benin City concuerda que el tercer trimestre poseen el mayor riesgo en contraer candidiasis vulvovaginal<sup>25</sup>.

Lo que permite poner en discusión esta información relacionada con los trimestres de gestación, Las mujeres embarazadas en el primer y segundo trimestre de embarazo por su estado sufren un estrés emocional y su sistema inmunológico se descompensa<sup>29</sup>. Pero en el tercer trimestre de gestación atribuyen a un mayor estrés emocional a la espera de su hijo, lo que hace que el nivel de mecanismo de la vagina disminuya provocando infecciones por *Cándida*<sup>29</sup>.

En nuestro estudio la distribución de especies de *Cándida* es más alta en edades de 23 a 26 años 59%, seguido de 19 a 22 años 28% y 27 a 30 años 13%. En un estudio realizado en Nigeria describe que las mujeres embarazadas de 26 a 30 años poseen una distribución alta de especies de *Cándida* 63%<sup>29</sup>, seguido de las edades 31 a 35 años 16.7% y 20 a 25 años representando el 10%. *Cándida Albicans* fue la especie que se aisló todos los grupos de edad, *Cándida Tropicalis* y *Cándida Krusei* se aisló en grupo de edad de 26 a 30 años y *Cándida Glabrata* en grupo de 20 a 25 años y 26 a 30 años<sup>29</sup>. Un estudio concuerda con lo mencionado en el estudio realizado en

Nigeria candidiasis vaginal era más predominante en grupo de edad de 26 -35 años 48.98%, seguido del rango de edad de 16 a 25 años 28.57% y de 36-45 años<sup>34</sup>. En un estudio realizado en el sur de Libia indica que los grupos de edad de 16 a 25 años 44.4%, poseen una prevalencia alta de infección por *Cándida*, seguido por grupos de edad de 26 a 35 años 34.9%, y 36 a 45 años 20.6%<sup>13</sup>. En un estudio realizado en Túnez demuestra que en edades de 25 a 34 años de edad se ve afectado por la candidiasis<sup>35</sup>. En Benín City concuerda con el estudio realizado en Túnez, obtuvieron mayor prevalencia el rango de edad de 28 a 32 años en mujeres embarazadas<sup>25</sup>. En Ogbosomo Nigeria en el rango de edad donde se determinó mayor candidiasis en mujeres embarazadas fue 20-29 años, seguido de 30 a 39 años<sup>42</sup>. En el centro de Asaba Nigeria en las edades de 20-29 tuvieron una mayor prevalencia de candidiasis vaginal 38.5% similares al estudio en Ogbosomo Nigeria<sup>7</sup>. Otro estudio indica que el grupo de edad donde se encontró mayor prevalencia de candidiasis fue en edades de 21-25 años 40.44% seguido de 26 a 30 años representando 32.48% coincidiendo con nuestro estudio<sup>8</sup>.

En nuestro estudio, mostraron que los aislamientos de *Cándida Albicans* en mujeres embarazadas representaron el 72% y de las especies no Albicans fue del 28%, 19% para *Cándida Glabrata*, 5% para *Cándida Krusei*, 3% para *Cándida Tropicalis* y 1% para *Cándida Parapsilosis*. En un estudio que se realizó en la India en mujeres embarazadas, el 60% de los casos eran de *Cándida Albicans* y el 40% de no Albicans<sup>24</sup>. En otro estudio en Egipto el porcentaje de *Cándida Albicans* fue de 86.5%, *Cándida Glabrata* 10.8%, *Cándida Tropicalis* 2.5% y *Cándida Krusei* 0%<sup>21</sup>. Otro estudio que se realizó en Colombia el 58.9% de los aislamientos fueron para *Cándida Albicans*, seguido por *Cándida Tropicalis* 8.9%, *Cándida Krusei* 5.4%, *Cándida Parapsilosis* 5.4%<sup>28</sup>. En Nigeria las especies aisladas de *Cándida* en mujeres embarazadas fueron *Cándida Albicans* 66.7%, *Cándida Glabrata* 23.3%, *Cándida Tropicalis* 6.7% y *Cándida Krusei* 3.3%<sup>29</sup>, coincidiendo con nuestro estudio la especie más común aislada *Cándida Albicans*. En un estudio que se realizó en el sur de Libia revelan que *Cándida Albicans* fue la especie más dominante representando un 92%<sup>13</sup>. En Túnez concuerdan con el estudio realizado *Cándida Albicans* fue la especie que se aisló con mayor frecuencia 76.61%, seguido de *Cándida Glabrata* 17.18%<sup>35</sup>. En otro estudio se aislaron 758 especies de

*Cándida* de las cuales *Cándida Albicans* obtuvo un mayor porcentaje 82.6%, seguido de *Cándida Glabrata* 10.2%, *Cándida Krusei* 2.5%, *Cándida Parapsilosis* 2.4% y *Cándida Tropicalis* 1.8%<sup>38</sup>. Estudios indican que el porcentaje de *Cándida Albicans* es del 80-90% y de especies no Albicans el 20%<sup>38</sup>. *Cándida Glabrata* se aísla en un 10%, y *Cándida Tropicalis* de un 1 al 5%<sup>38</sup>. En Etiopía un estudio realizado reveló que *Cándida Albicans* es la especie que se aisló en mayor porcentaje representando un 58.6% y de las especies No-albicans 41.4%<sup>33</sup>. En Irak los aislamientos de *Cándida Albicans* presentaron 43.4%, y demuestra que la segunda especie aislada en mujeres embarazadas es *Cándida Krusei* 28.3%<sup>46</sup>. Otro estudio muestra que los 85 aislamientos de *Cándida Albicans* fue de 64.04% y la segunda especie encontrada fue *Cándida Glabrata* 12.35%, *Cándida Dublensis* 10.11%, *Cándida Tropicalis* 5.61% y *Cándida Krusei* 3.37%<sup>8</sup>.

En los presentes estudios muestran variaciones sobre las especies aisladas, ya que la distribución geográfica de las especie de *Cándida* varían, y a un más las especies No-albicans, debido al abuso de antifúngicos las especies llegan a ser resistentes, pero *Cándida Albicans* sigue siendo una de las especies que en su mayoría se aísla en secreciones de mujeres embarazadas como no embarazadas.

En nuestro estudio demuestra que *Cándida Albicans* es Sensible (S) a los siguientes antifúngicos: Nistatina (1.25ug/ml), Flucitosina (16ug/ml). Intermedio (I) para Anfotericina B (2ug/ml), Clotrimazol (1ug/ml), Miconazol (1ug/ml), Itraconazol (1ug/ml) y Voriconazol (2ug/ml) y Resistente (R) al Econazol (2ug/ml), Ketoconazol (0.5ug/ml) y Fluconazol.

Un estudio realizado sobre la susceptibilidad revela que *Cándida Albicans* fue susceptibles al Fluconazol, Ketoconazol, Itraconazol y Nistatina<sup>19</sup>. Otro estudio informa que *Cándida Albicans* es susceptible al Clotrimazol<sup>19</sup>, mientras que se detectó resistencia al Fluconazol, Ketoconazol y Econazol<sup>19</sup>. Otro estudio de susceptibilidad realizado en Monagas demuestra que *Cándida Albicans* es 100% sensible al fluconazol, pero hay información que la resistencia de *Cándida Albicans* al fluconazol es del 15%<sup>1</sup>.

En nuestro estudio la *Cándida Glabrata* demuestra que es Sensible (S) a Nistatina (1.25ug/ml). Es Intermedio (I) para los siguientes antifúngicos: Anfotericina B (2ug/ml), Econazol (2ug/ml), Ketoconazol (0.5ug/ml), Miconazol (1ug/ml), Itraconazol (1ug/ml), Voriconazol (2ug/ml), y Resistente (R) a la Flucitosina (16ug/ml), Clotrimazol (1ug/ml) y Fluconazol (4mg/L). Coincide con otro estudio de susceptibilidad que demuestra que *Cándida Glabrata* fue resistente al Ketoconazol, Clotrimazol y Fluconazol<sup>19</sup>. 1 de cada 6 aislamientos de *Cándida Glabrata* mostraron resistencia a los azoles<sup>19</sup>.

En nuestro estudio la *Cándida Krusei* demuestra que son Sensibles (S) a los siguientes antifúngicos: Nistatina (1.25ug/ml), Clotrimazol (1ug/ml), Miconazol (1ug/ml), Voriconazol (2ug/ml). Es Intermedio (I) a la Anfotericina B (2ug/ml), Econazol (2ug/ml), y Resistente (R) a la Flucitosina (16ug/ml), Ketoconazol (0.5ug/ml), Itraconazol (1ug/ml), Fluconazol (4mg/L). En un estudio realizado en Kenia y Brasil sobre la susceptibilidad antifúngica revela que *Cándida Krusei* fue resistente al Ketoconazol. Otro estudio de susceptibilidad indica que *Cándida Krusei* posee resistencia natural al Fluconazol<sup>135</sup>. En un estudio realizado en Etiopía demuestra que *Cándida Krusei* fue 100% resistente al Fluconazol y 33.3% a la Flucitosina<sup>33</sup>. Un estudio en Irak demuestra que *Cándida Krusei* es resistente al Fluconazol<sup>46</sup>.

En nuestro estudio la *Cándida Tropicalis* demuestra que es Sensible (S) al Ketoconazol (0.5ug/ml), Es Intermedio (I) para los siguientes antifúngicos: Nistatina (1.25ug/ml), Flucitosina (16ug/ml), Clotrimazol (1ug/ml), Voriconazol (2ug/ml) y Resistente (R) a la Anfotericina B (2ug/ml), Econazol (2ug/ml), Miconazol (1ug/ml), Itraconazol (1ug/ml) y Fluconazol (4mg/L).

En nuestro estudio la *Cándida Parapsilosis* demuestra que es Sensible (S) a los siguientes antifúngicos: Nistatina (1.25ug/ml), Econazol (2ug/ml), Clotrimazol (1ug/ml), Miconazol (1ug/ml), Itraconazol (1ug/ml), es Intermedio (I) a la Flucitosina (16ug/ml), Ketoconazol (0.5ug/ml), y Resistente (R) a la Anfotericina B (2ug/ml), Voriconazol (2ug/ml), Fluconazol (4mg/L).. Un estudio

de susceptibilidad demostró que *Cándida Parapsilosis* era susceptible al Fluconazol, Ketoconazol, Itraconazol y Nistatina<sup>19</sup>.

Existe una variación de prevalencia de Candidiasis encontrada en los distintos estudios, los factores que pueden atribuir esta variación es el número de muestras vaginales que cada autor trabajo en cada estudio, las características de la población y los distintos método de diagnóstico para la identificación, aislamiento de cada especie para cada estudio.

El aumento de resistencia a las especies de *Cándida* se da por la terapia empírica antifúngica, ya las especies de *Cándida* pueden no ser susceptibles a los antifúngicos. Las pruebas de susceptibilidad son de mayor importancia ya nos ayuda a seleccionar cual es el antifúngico apropiado.

### 4.3.CONCLUSIONES

- a) El presente estudio concluyó que la incidencia de candidiasis vulvovaginal en mujeres embarazadas del Hospital Ángela Loayza de Ollague fue de 20 por cada 100 pacientes.
- b) *Cándida Albicans* fue la especie más común aislada en las mujeres embarazadas representando un 72%, seguido de la especie *No-albicans Cándida Glabrata* 19%, *Cándida Krusei* 5%, *Cándida Tropicalis* 3% y *Cándida Parapsilosis* 1%.
- c) En la evaluación de la susceptibilidad a través del kit Integral System Yeast Plus se determinó la sensibilidad (S), Intermedio (I) y Resistencia (R) frente a los antifúngicos para cada especie de Cándida.
- d) *Cándida Albicans* fue la especie mayormente aislada en las muestras de secreción vaginal demostrando que es Sensible (S) a la Nistatina (1.25ug/ml), Flucitosina (16ug/ml). Intermedio (I) para Anfotericina B (2ug/ml), Clotrimazol (1ug/ml), Miconazol (1ug/ml), Itraconazol (1ug/ml) y Voriconazol (2ug/ml) y Resistente (R) al Econazol (2ug/ml), Ketoconazol (0.5ug/ml) y Fluconazol.



#### **4.4.RECOMENDACIONES**

- a) Se debe evitar el uso de antifúngicos sin diagnóstico definitivo para evitar resistencia de los mismos.
- b) Las mujeres embarazadas deben realizarse controles para tratar a tiempo el diagnóstico temprano de candidiasis.
- c) Se debe mantener una correcta higiene personal y hábitos de aseos para evitar infecciones.
- d) Evitar ropa ajustada que ya aumentan la temperatura del área de la vagina y logran colonizar de mejor manera.
- e) Se deben realizar más estudios para evaluar la sensibilidad y precisión del ISYP para obtener resultados más confiables y actualizar las tablas de codificaciones presentes en el inserto que contiene el kit.

#### 4.5. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (1) Espinoza, D ;Villaroel, o, M. *BIOMEDICINA* **2016**, 28, 720–725.
- (2) Jiménez, R.; Valle, L.; Sebastián, J.; Padilla, R.; María, L.; Sánchez, M.; María, L. *Redalyc.org* **2016**, 16, 32–42.
- (3) Intriago-rosado, A. M.; Sarango-intriago, N. E.; Boderro-franco, C. F. *POLO DEL Conoc.* **2017**, 2 (7), 273–284.
- (4) Zurita, J. *Bionatura* **2017**, 2 (3), 344–347.
- (5) Denning, D. W.; Kneale, M.; Sobel, J. D.; Rautemaa-richardson, R. **2018**, 3099 (18), 1–9.
- (6) Carmona-Lorduy, M.; Porto-Puerta, I.; Lanfranchi, H.; Medina-Carmona, W.; Werner, L.; Maturana, S. *Univ. y Salud* **2017**, 20 (1), 82.
- (7) Uzoh, C. V.; S.C, I. I. . U. K. . O. *Adv. Life Sci. Technol.* **2016**, 41 (400), 54–58.
- (8) Yadav, K.; Prakash, S. *Glob. J. Med. Med. Sci. Full* **2016**, 4 (1), 108–116.
- (9) Zapata Martínez, J. F.; Pérez Muñoz, A.; Tirado Otálvaro, A. F.; González, J. D.; Velásquez Vergara, S. M. *Enfermería Glob.* **2018**, 17 (50), 86–106.
- (10) Marleny Valencia Arredondo, W. A. Y.-L. **2014**, 31 (2), 133–144.
- (11) Ahmad, S. S.; Ali, F. A. *Int. J. MediPharm Res.* **2015**, 01 (02), 95–105.
- (12) Publica, M. de S. *Diagnóstico y tratamiento de la infección vaginal en obstetricia*; 2014.
- (13) Altayyar, I. A.; Alsanosi, A. S.; Osman, N. A.; Ali, I. *Eur. J. Exp. Biol.* **2016**, 6 (3), 25–29.
- (14) Pfaller, M; Murray, P; Rosenthal, P. *MICROBIOLOGÍA MÉDICA*, Edición en.; 2014.
- (15) Makanjuola, O.; Bongomin, F.; Fayemiwo, S. *J. Fungi* **2018**, 4 (4), 121.
- (16) Arenas, R. *MICOLOGIA MEDICA ILUSTRADA*; 2014.
- (17) Gamal Enan, Talaat I. EL-Sayed, Dina Atef, M. A. and A. M. *Res. J. Appl. Sci.* **2015**, 11–135.
- (18) Özer, T. T.; Cengiz, T.; Yılmaz, H. *J Immunol Clin Microbiol.* **2018**, 3 (1), 8–14.
- (19) Tsega, A.; Damtie, D.; Unakal, C. *Int. J. Pharm. Heal. care Res.* **2014**, 2 (4), 15–23.

- (20) Roushani, S. C. D. and S. *Ann. Microbiol. Immunol.* **2018**, *1* (1), 1–6.
- (21) Elsilk, S. E.; Ibrahem, G.; Shamma, T.; Amer, S. M. *Egypt. Soc. Exp. Biol.* **2015**, *11* (2), 207–216.
- (22) Josefina, M.; Luján, M.; Fernanda, M.; Teresa, M. *Rev. Iberoam. Micol.* **2017**, *34* (2), 72–76.
- (23) Lancha, M. P.; Muñoz, Y. P.; Fernández, C. M.; Machín, G. M.; Teresa, M.; Zaragoza, I. *Rev. Cubana Med. Trop.* **2016**, *68* (3), 248–254.
- (24) Gerald, S.; Swaminathan, K. R.; Devi, M.; Gerald, S.; Swathi, C.; Thomas, B. M. *Int. J. Clin. Obstet. Gynaecol.* **2017**, *1* (2), 37–39.
- (25) Ekelozie, I.S., Chijioke, U.O., Obeagu, E. I. *Int. J. Curr. Res. Biol. Med.* **2018**, *3*, 15–23.
- (26) Nyirjesy, P. *Clin. Expert Ser.* **2014**, *124* (6), 1135–1146.
- (27) Soledad, M.; Rodríguez, E.; Vigezzi, C.; Alejandra, P.; Gonzaga, M.; Araújo, D. F.; Oscar, F.; Vargas, L.; Abiega, C.; Pablo, J.; Elena, C. *Rev. Iberoam. Micol. Candidiasis vulvovaginal* **2017**, *34* (2), 65–71.
- (28) Suárez, P.; Belloz, A.; Puelloz, M.; Youngz, G.; Duranz, M. **2018**, *18* (1).
- (29) Samuel, O.; Ifeanyi, O.; Ugochukwu, O. *Bioeng. Biosci.* **2015**, *3* (2), 23–27.
- (30) Gonçalves, B.; Ferreira, C.; Alves, C. T.; Henriques, M.; Azeredo, J.; Silva, S. *Crit. Rev. Microbiol.* **2016**, *42* (6), 905–927.
- (31) Okodua, M. A, Eyieyien, E.F, Eyaufe, A.A.O, Osagie, R.N, Festus, O.O, Unuabonah, F.H, Iserhienrhien, O and Adeleke, G. *Eur. J. Pharm. Med. Res.* **2017**, *4* (7), 45–50.
- (32) D C Thamke, H A Tayade, S A Tayade, N. J. B. and N. G. R. *Int. J. Biomed. Adv. Res.* **2014**, *3809*, 6–9.
- (33) Bitew, Adane, Abedaw, Y. *Bitew Abebaw BMC Women's Heal.* **2018**, 1–10.
- (34) Mohammed, N. A.; Abdulbaqi, N. J.; Ajah, H. A. *Int. J. ChemTech Res.* **2017**, *10* (5), 844–857.
- (35) Mtibaa, L.; Fakhfakh, N.; Kallel, A.; Belhadj, S.; Salah, N. B.; Bada, N.; Kallel, K. *J. Mycol. Med.* **2017**.
- (36) Goyal, R. K.; Sami, H.; Mishra, V.; Bareja, R.; Behara, R. N. *J. Appl. Pharm. Sci.* **2016**, *6* (03), 48–50.

- (37) Madhumati, B.; Rajendran, R. *Int. J. Curr. Microbiol. Appl. Sci.* **2015**, *4* (9), 463–472.
- (38) Inst, M.; Cienc, I.; Aguilar, G.; Araujo, P.; Godoy, E.; Falcón, M.; Centurión, M. G. **2017**, *15* (3), 6–12.
- (39) Blostein, F.; Levin-Sparenberg, E.; Wagner, J.; Foxman, B. *Ann. Epidemiol.* **2017**, *27* (9), 575-582.e3.
- (40) Bonyadpour, B.; Akbarzadeh, M.; Mohagheghzadeh, A. *J. Midwifery - Reproductive Heal.* **2016**, No. Md, 741–747.
- (41) Mendling, W. *Diagnosis, Therapy Prophyl. Fungal Dis. Guidel.* **2015**, *58*, 1–15.
- (42) Akinbami Abidemi Nurat, Babalola Gbolahan Ola, Shittu Mujeeb Olushola, T. A. M. and A. S. A. *Int. J. Biomed. Res.* **2015**, *5* (2013), 518–522.
- (43) Álvarez-calatayud, G.; Suárez, E.; Miguel, J. *Nutr. Hosp.* **2015**, *32*, 56–61.
- (44) Lírio, J.; Giraldo, P. C.; Amaral, R. L.; Cristine, A.; Sarmiento, A.; Paula, A.; Costa, F.; Gonçalves, A. K. **2019**, 1–6.
- (45) Zurita, J.; Denning, D. W.; Solís, M. B.; Arias, L. M. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* **2017**.
- (46) Al-ruaby, K. J. W. *Int. J. Sci. Eng. Res.* **2016**, *7* (12), 218–228.
- (47) Print, I.; Online, I.; R, S. K.; Sathya, S. *World J. Pharm. Sci.* **2016**.
- (48) Kapila, S.; Goel, S. P.; Prakash, A. *Int. J. Contemp. Pediatr.* **2016**, *3* (2), 601–605.
- (49) Osilumie, D. J.; Regina, A. N.; Campus, N. *Br. J. Med. Heal. Res.* **2016**, *3* (July).
- (50) Milind Davane, Basavraj Nagoba, Asha Pichare, P. K. *Am. J. Clin. Microbiol. Antimicrob.* **2018**, *1* (4), 1017.
- (51) Jacob, L.; John, M.; Kalder, M.; Kostev, K. *Curr. Med. Mycol.* **2018**, *4* (1), 6–11.
- (52) Sharma, M.; Solanki, A. *Int. J. Curr. Microbiol. Appl. Sci.* **2014**, *3* (4), 605–610.
- (53) S, A. A. R.; Paul, S.; Kannan, I. *Int. J. Reprod. Contraception, Obstet. Gynecol.* **2017**, *6* (2), 443–446.
- (54) Zisova, L. G.; Chokoeva, A. A.; Amaliev, G. I.; Petleshkova, P. V;

- Krasteva, M. B.; Uchikova, E. H.; Kouz-, A. H.; Ivanova, Z. V. **2016**, 58 (2), 108–114.
- (55) Gonz, N. F.; Arlet, I.; Ortiz, Y.; Daiana, I.; Gonz, R.; Hirzel, J. *Multimed. Rev. Médica. Granma* **2019**, 23 (3), 484–500.
- (56) López, L; Hernández, M; Coliín, C; Ortega, S; Cerón, G; Franco, R. **2014**, 3, 353.
- (57) Nett, J. E.; Andes, D. R. *Infect. Dis. Clin. North Am.* **2016**, 30 (1), 51–83.
- (58) Arendrup, M. C.; Patterson, T. F. *J. Infect. Dis.* **2017**, 216 (Suppl 3), S445–S451.
- (59) Kołaczkowski, A. K. M. *J. Antimicrob. Chemother.* **2016**, No. January, 1438–1450.
- (60) Samy, M.; Taha, G.; Samir, H.; Khalik, A.; Adds, A. R.; Ismaiel, M.; Hamid, A.; Abdel, A.; Farahat, R. *Int. J. Curr. Microbiol. Appl. Sci.* **2018**, 7 (01), 2327–2335.
- (61) Liofilchem S.r.l. *Integral System Yeasts Plus*; 2012.
- (62) Liofilchem. *Integral System Yeasts Plus*; 2012.
- (63) Jaramillo, N. E. **2016**, 1–171.
- (64) Mejía-Pérez, D.; Ángel-Müller, E.; Rodríguez-Hernández, A. E.; Ruiz-Parra, A. I.; Tolosa-Ardila, J. E.; Gaitán-Duarte, H. *Rev. Colomb. Obstet. Ginecol.* **2015**, 66 (4), 253–262.
- (65) Zaror, L; Godoy P; *Sociedad Ecuatoriana de Bioquímica Clínica.* **2018**, 1-20.

## **ANEXOS**

### **ANEXO 1 PROTOCOLO DE LABORATORIO PROTOCOLO PARA LA TOMA, RECEPCIÓN, CONSERVACIÓN Y TRANSPORTE DE MUESTRAS CLÍNICAS ESPECIALES PARA EL ANÁLISIS BACTERIOLÓGICO**

#### **Hospital Obstétrico Ángela Loayza de Ollague**

**Objetivo:** Aportar con el diagnóstico de las enfermedades causadas por bacterias en pacientes atendidos en el Hospital Obstétrico Ángela Loayza de Ollague.

#### **PROCEDIMIENTO**

##### **Documentos necesarios**

- La orden de examen de la institución remitente (Hospital, clínica o laboratorio) con los datos del paciente: nombres, apellidos, edad, servicio, fecha y toma de muestra, temperatura, sello y firma del médico solicitante.

##### **Prendas de protección**

- Bata o mandil, descartable, mascarilla N95 o desechables, guantes de manejo, gorro y gafas protectoras.

##### **Toma de muestra para secreciones vaginales**

- Preparar a la paciente con una bata e indicarle colocarse en posición ginecológica.
- Introducir espéculo vaginal en el canal de la vagina y con la ayuda de un hisopo estéril tomar la muestra de las paredes y del fondo del canal vaginal.
- Los hisopos se los coloca en tubos para realizar los estudios respectivos.
- El especulo vaginal utilizado se lo coloca en la funda roja de desechos peligrosos.

## **ANEXO 2 GUÍA DE INSTRUCCIONES PARA LA TOMA DE MUESTRA**



### **UNIVERSIDAD TÉCNICA DE MACHALA FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD CARRERA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA**

#### **INDICACIONES PREVIAS PARA LA TOMA DE MUESTRA**

- a) No tomar antibióticos 48 horas antes de la toma de muestra.
- b) No colocarse óvulos, cremas, ni tabletas vaginales 48 horas antes.
- c) No tener relaciones sexuales 48 horas antes de la toma de muestra.
- d) No encontrarse en el periodo menstrual.
- e) Se recomienda vaciar la vejiga e intestino con anterioridad.
- f) Realizar higiene de genitales externos con agua y jabón (no ducha vaginal)

**ANEXO 3 EXPOSICIÓN DE RESULTADOS EN EL HOSPITAL OBSTÉTRICO ÁNGELA  
LOAYZA DE OLLAGUE**



**FOTOGRAFÍA 1.** Marly Avila explicando las técnicas utilizadas.




**FOTOGRAFÍA 2.** Anny Villacis explicando los resultados.





**FOTOGRAFÍA 3.** Junto con el director del HOALO, Xavier Molina.

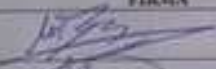
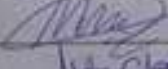
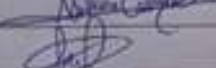





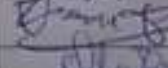




**ANEXO 4 REGISTRO DE ASISTENCIA A LA EXPOSICIÓN DE LOS RESULTADOS EN EL  
HOSPITAL OBSTÉTRICO ÁNGELA LOAYZA DE OLLAGUE**



**UNIVERSIDAD TÉCNICA DE MACHALA**  
**FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD**  
 Calidad, Pertinencia y Calidez.  
**CARRERA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA**  
**REGISTRO DE ASISTENCIA**

<b>TEMA:</b>	Evaluación de Susceptibilidad en Cándidas SSP por colorimetría obtenidas en gestantes del Hospital Obstétrico Ángela Loayza de Ollague
<b>DIRIGIDO:</b>	A pacientes de consulta externa y directivos del Hospital Obstétrico Ángela Loayza de Ollague

NOMBRES Y APELLIDOS	CJ	FIRMA
Carlos Jerez	0102307525	
Ximena Roba	0102317333	
Silvana Castro M.	1103044131	
Luján Roba	0105162128	
Daniel Salas Mox	1400088585	
Wendy Liz - M	0102000000	
Mónica María Benítez	0703816734	
Rosibethy Zambrano	0100545507	
Luis Jara	020172828	
Marcos Saenz	1105362128	
Kenneth Portales	0102161151	
Luis Barrera	0906404036	
Diego Blanco	0701104788	
Andrés Cepeda Solís	0911031736	