

**UNIVERSIDAD PRIVADA DE TACNA**

**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD**

**ESCUELA PROFESIONAL DE TECNOLOGÍA MÉDICA**

**LABORATORIO CLÍNICO Y ANATOMÍA PATOLÓGICA**

---



**“CARACTERIZACIÓN DEL ANTIFUNGIGRAMA EN UROCULTIVO Y  
CULTIVO DE SECRECIÓN VAGINAL REALIZADO EN EL HOSPITAL III  
‘DANIEL ALCIDES CARRIÓN’ – ESSALUD, TACNA – PERÚ, 2019.”**

**TESIS**

**Presentado por:**

**Bach. Damphier Alexander Guillén Castro**

**Asesor:**

**Lic. TM Edwin Cuaresma Cuadros**

**Para optar el título profesional de:**

**LICENCIADO EN TECNOLOGÍA MÉDICA CON MENCIÓN EN LABORATORIO  
CLÍNICO Y ANATOMÍA PATOLÓGICA**

**Tacna – Perú**

**2020**

## **DEDICATORIA**

*A mis padres y abuelos, a quienes les debo lo que soy y lo que he logrado en mi vida hasta hoy, y a quienes les estaré profundamente agradecido todos los días; a mi demás familia, por ser el apoyo moral; y finalmente, a mis compañeros de carrera, quienes me acompañaron y brindaron su amistad durante toda esta maravillosa experiencia universitaria.*

## **AGRADECIMIENTO**

Al Hospital III Daniel Alcides Carrión EsSalud Tacna por permitirme realizar mi investigación en sus instalaciones; lugar donde, además, serví mi internado.

A mi asesor, mentor y amigo Edwin Antonio Cuaresma Cuadros cuya determinación y experiencia profesional me guio e inspiró para culminar con la presente investigación.

A la Universidad Privada de Tacna y a los Licenciados Tecnólogos Médicos docentes, por edificar mi formación como futuro profesional y persona de bien.

## RESUMEN

**TÍTULO:** Caracterización del Antifungigrama en Urocultivo y Cultivo de Secreción Vaginal realizado en el Hospital III 'Daniel Alcides Carrión' – EsSalud, Tacna – Perú, 2019.

**OBJETIVOS:** Determinar la sensibilidad antifúngica en cultivo realizado en el Hospital Daniel Alcides Carrión - Essalud, Tacna - 2019.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** Se llevó a cabo un estudio observacional, transversal, retrospectivo y descriptivo. Se empleó una ficha de recolección donde se registraron los datos de cultivos de orina y secreción vaginal de 132 muestras con aislamiento de patógenos micóticos obtenidos de los registros del servicio de laboratorio de microbiología del Hospital III 'Daniel Alcides Carrión' – Essalud – Tacna, Perú. Con los datos obtenidos se procedió a calcular la frecuencia de hongos patógenos y la sensibilidad antifúngica, los cuales se ajustaron a los objetivos del estudio.

**RESULTADOS:** Los resultados de urocultivos y cultivos de secreción vaginal realizados en el Hospital III 'Daniel Alcides Carrión' – EsSalud – Tacna, Perú muestran que, de 132 aislamientos, los urocultivos representaron el 78% y los cultivos de secreción vaginal el 22%; los microorganismos fúngicos más frecuentes fueron *Candida albicans* 68.2%, seguido de *Candida glabrata* 25%; la mayor procedencia correspondió a consulta externa 42.4%; asimismo, la predominancia en los urocultivos y cultivos de secreción vaginal fue de *Candida albicans* 64.1% y 82.8%, respectivamente; y en consulta externa se aisló con mayor frecuencia a *Candida albicans* 69.6%. La sensibilidad antifúngica demostró que anfotericina B es el antifúngico con mayor eficacia frente a *Candida albicans*, *Candida glabrata* y otras *Candidas*, mostrando sensibilidades de 98%, 100% y 100%, respectivamente. La mayor sensibilidad se encontró en el servicio de Emergencia, donde fue del 100% en anfotericina B y 5-

fluorocitocina para todos los aislamientos de Candidas. La sensibilidad a anfotericina B fue de 100% en todos los aislamientos de cultivos de secreción vaginal, en la cual fue mayor. Por último, la sensibilidad a anfotericina B fue de 100% en todos los servicios, excepto en el servicio de hospitalización.

**CONCLUSIÓN:** El perfil de sensibilidad antifúngica en cultivo realizado en el Hospital Daniel Alcides Carrión – Essalud – Tacna, Perú - 2019, muestra lo siguiente: en *Candida albicans*, 5-fluorocitocina (99%) y anfotericina B (98%); en *Candida glabrata*, anfotericina B (100%) y 5-fluorocitocina (91%); en otras Candidas es de 100% en anfotericina B y 5-fluorocitocina.

**PALABRAS CLAVE:** Sensibilidad, Candida, antifungigrama

## ABSTRACT

**TITLE:** Antifungigram Characterization in Urine and Vaginal Discharge Cultures isolated at the Tertiary Hospital 'Daniel Alcides Carrión' – EsSalud, Tacna – Perú, 2019.

**OBJECTIVE:** Determine the antifungal sensitivity in cultures isolated at the Daniel Alcides Carrión – EsSalud, Tacna tertiary hospital – 2019.

**MATERIALS AND METHODS:** An observational, cross sectional, retrospective and descriptive study was carried out. A data collection format was used where 132 samples of urine and vaginal discharge cultures with pathogenic fungi obtained from the microbiology laboratory department at the 'Daniel Alcides Carrión' – EsSalud – Tacna, Perú tertiary hospital were registered. The obtained data was processed to calculate pathogenic fungi frequency and antifungal sensitivity, which were adjusted to the study objectives.

**RESULTS:** The urine and vaginal discharge culture results performed at the 'Daniel Alcides Carrión' – EsSalud – Tacna, Perú tertiary hospital showed, out of 132 isolated samples, urine cultures represented 78% and the vaginal discharge cultures 22%; the most frequent fungal microorganism was *Candida albicans* 68.2%, followed by *Candida glabrata* 25%; the higher ward isolation belonged to the outpatient department 42.4%; likewise, the urine and vaginal discharge culture predominance was in *Candida albicans* 64.1% and 82.8%, respectively; and, the higher frequency at the outpatient department, *Candida albicans* 69.6% was isolated. The antifungal sensitivity showed that amphotericin B was the antifungal drug with higher effect to *Candida albicans*, *Candida glabrata* and other *Candida* species, showing sensitivity rates of 98%, 100% and 100%, respectively. The higher sensitivity rate was found at the emergency department, where this scored 100% for amphotericin B and 5-fluorocytosine in all *Candida* isolates. The

amphotericin B sensitivity was 100% in all vaginal discharge culture isolates, which was higher. Lastly, the amphotericin B sensitivity was 100% in all wards, except at the hospitalization department.

**CONCLUSIONS:** The antifungal sensitivity culture profile at the 'Daniel Alcides Carrión' – EsSalud, Tacna tertiary hospital – 2019, showed the following: in *Candida albicans*, 5-fluorocytosine (99%) and amphotericin B (98%); in *Candida glabrata*, amphotericin B (100%) and 5-fluorocytosine (91%); in other *Candida* species, amphotericin B and 5-fluorocytosine (100%).

**KEYWORDS:** Sensitivity, *Candida*, Antifungigram

## TABLA DE CONTENIDOS

INTRODUCCIÓN .....	10
CAPÍTULO I.....	13
EL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN.....	13
1.1. Fundamentación del Problema .....	13
1.2. Formulación del Problema .....	16
1.2.1. Problema general .....	16
1.2.2. Problemas específicos .....	16
1.3. Objetivos de la Investigación .....	17
1.3.1. Objetivo General .....	17
1.3.2. Objetivos Específicos .....	17
1.4. Justificación .....	19
1.5. Definición de términos .....	21
CAPÍTULO II.....	22
REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA .....	22
2.1. Antecedentes de la investigación.....	22
2.2. Marco teórico: .....	33
2.2.1. Micosis oportunistas:.....	33
2.2.2. Uromicosis:.....	40
2.2.3. Candidiasis vulvovaginal: .....	43
2.2.4. Sensibilidad antifúngica:.....	47
2.2.5. Proceso de validación microbiológica utilizada por el Laboratorio del Hospital “Daniel Alcides Carrión” – Essalud, Tacna para diagnóstico de candidiasis. ....	54
CAPÍTULO III .....	55
VARIABLES Y DEFINICIONES OPERACIONALES.....	55
3.1. Operacionalización de las variables.....	55
CAPÍTULO IV.....	56
METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN .....	56
4.1. Diseño .....	56
4.1.1. Tipo de investigación.....	56

4.2. Ámbito de estudio .....	56
4.2.1. Reseña histórica y general .....	56
4.3. Población .....	57
4.4. Unidad de estudio .....	57
4.4.1. Criterios de inclusión .....	57
4.4.2. Criterios de exclusión .....	58
4.5. Instrumentos de Recolección de datos .....	58
CAPÍTULO V .....	59
PROCEDIMIENTO DE ANÁLISIS DE DATOS .....	59
5.1. Procedimiento de procesamiento de datos .....	59
5.2. Aspecto Ético .....	60
CAPÍTULO VI .....	61
RESULTADOS .....	61
6.1. Resultados .....	62
6.2. Discusión .....	74
CONCLUSIONES .....	79
RECOMENDACIONES .....	81
BIBLIOGRAFÍA .....	83
ANEXOS .....	89

## INTRODUCCIÓN

En los últimos diez años las infecciones fúngicas se han posicionado como una amenaza a la salud pública, especialmente en pacientes inmunocomprometidos. (1) Candida es un género importante de hongos colonizador del ser humano, cuyo impacto clínico en la salud es trascendental. (1)

El género Candida son levaduras distribuidas extensamente, algunas especies son parte del microbiota del ser humano, como comensal de mucosa y piel; sin embargo, estas pueden producir infecciones severas en el sistema genitourinario que puede llevar a infecciones sistémicas, especialmente en pacientes graves, siendo el trabajador hospitalario el mayor contaminador. (2) Candida forma parte del 8% a 10% de la atención aproximada de infecciones en salud, especialmente en pacientes cateterizados vesicales (cuya mortalidad sube un 40% - 60%). (2)

Estudios europeos y estadounidenses reportan que desde 1970 hasta días actuales, las incidencias de Candida se han incrementado en cuarenta veces. (3) La tasa anual de infecciones graves por Candida en hospitales es de aproximadamente 10 por cada 10 000 ingresos, que representa el 5% - 15% de todas las infecciones graves nosocomiales. (3) Otros estudios ponen a Candida como cuarto patógeno causante de infecciones intrahospitalarias en EE. UU. (3)

Por su parte, la candidiasis vulvovaginal (CVV) es la infección por Candida que puede causar inflamación aguda frecuente, el 75% de mujeres lo presentan al menos una vez en su vida. (4) Globalmente afecta a 138

millones de mujeres a nivel mundial. (4) Es una enfermedad importante por ser recurrente y resistir a tratamientos comunes. (4) Reduce la calidad de vida de la mujer y afecta su desenvolvimiento social. (4)

Igualmente, las uromicosis constituyen del 5% - 12% de las infecciones intrahospitalarias, y son las levaduras las que lideran este grupo. (5) Es común en la población nosocomial, y rara vez forma parte de la infección comunitaria, ya que estos últimos no presentan modificaciones importantes en el tracto urinario. (5) En la última década se ha visto un aumento de las infecciones fúngicas urinarias nosocomiales causadas principalmente por el género *Candida*, así también lo reporta el Sistema Nacional de Vigilancia de Infecciones Nosocomiales (NNIS, por sus siglas en inglés) en los EE. UU. (5)

Adicionalmente, a este aumento de infecciones se le han sumado resistencias fúngicas cada vez más frecuentes, remitiendo a buscar mejores y más eficaces terapias, (3) para agentes fúngicos como *Candida albicans*, *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis*, y *Candida glabrata*, principalmente; aunque su frecuencia y resistencia antifúngica es muy variable de acuerdo con el país, región, hospital o unidad intrahospitalaria. (2) De tal manera que, es importante la identificación de los aislamientos con el fin de conocer a especies de *Candida* resistentes naturales a algunos imidazoles, siendo el caso de *Candida krusei* (resistente al fluconazol), y de otras levaduras como *Candida tropicalis* y *Candida glabrata* (mayor resistencia hacia los azoles en general). (6)

Aunque algunos datos epidemiológicos argumentan que la sensibilidad de *Candida* a los antifúngicos es poco predecible, indicando que: con respecto a la sensibilidad a fluconazol, *Candida albicans* no muestra variación significativa, *Candida tropicalis* y *Candida parapsilosis* presentan variación ligera, y *Candida glabrata* ha superado el 10% de resistencia en los

aislados. (3) Pero las tasas de resistencias varían en los países, según el riesgo, la especie de Candida, y los factores que la hacen resistente. (3) Es por esta razón que, la identificación y la vigilancia a nivel local y regional son importantes para seguir las tendencias de resistencia, ya que la resistencia antifúngica podría estar creciendo y hacer el tratamiento más complicado. (6)

Además, en el Perú no existen estudios distintivos suficientes entre micosis y antifúngicos, por lo que la tendencia a los tratamientos ambulatorios ocasiona que se distingan pobremente las infecciones comunitarias de las nosocomiales; así entonces, en el Perú se conoce poco la realidad epidemiológica. (3) Por lo que se considera al aislamiento, la identificación, y el perfil antifúngico mandatorios para establecer una terapia eficaz que ayude aportar al estado epidemiológico de la región u hospital. (2)

Por lo expuesto, la finalidad de la investigación es caracterizar el antifungigrama de urocultivos y cultivos de secreción vaginal de los servicios intra y extrahospitalarios del hospital III "Daniel Alcides Carrión", Tacna - Perú durante el año 2019.

## CAPÍTULO I

### EL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

#### 1.1. Fundamentación del Problema

La caracterización del antifungigrama constituye la identificación del agente micótico y la realización de su sensibilidad mediante un antifungigrama. (7)

La candiduria es la presencia de especies de *Candida spp* en la orina. (8) Un estudio de prevalencia europeo encontró que 9,4% correspondían a candidurias nosocomiales, siendo el tercer microorganismo después de *E. coli* y *Enterococos*, y dependiendo de la población se reportó hasta en 44% de urocultivos. (8) Un estudio observacional en EE. UU en Unidades de Cuidado Intensivo (UCI) encontró que *Candida albicans* fue el hongo más común en orina (21%); además, su presencia se asoció mayormente al uso de catéteres que a su ausencia (21% vs. 13%), y causando infección urinaria (40%), (8) observándose una mayoría de *Candida albicans* en los aislados (50% - 70%). (8)

La candidiasis vulvovaginal (CVV) es la infección más frecuente del tracto genital bajo. (8) Aunque *Candida spp* (especialmente, *Candida albicans*) se aísla en 20% a 30% en mujeres sanas, en mujeres embarazadas (28% a 38%), y mujeres menopaúsicas (7,2%). (8) Adicionalmente, se estimó que toda mujer tendrá al menos un episodio de CVV (75%), con al menos una recurrencia en su vida. (8) Sin embargo, su distribución es ampliamente variada, dependiendo de la población y su geografía. (8)

En ambos casos se ha visto un incremento de la incidencia de *Candida non-albicans*, siendo *Candida glabrata* el segundo más frecuente (8). Además,

la recurrencia de CVV estuvo asociada a más casos de *Candida albicans* (40% a 32%). (8)

Recientemente se ha visto un incremento del uso de antifúngicos como medida profiláctica, acción que ha llevado a generar una resistencia a ellos, especialmente ante el uso de Fluconazol. (9) Ciertas especies de *Candida albicans* como *Candida krusei* poseen resistencia natural a este triazol. (9) Además, *Candida glabrata* y *Candida parapsilosis* pueden desarrollar resistencia adquirida a los azoles cuando su uso es prolongado, igualmente con *Candida lusitanae* que puede desarrollar resistencia a anfotericina B. (9)

Como consecuencia se produce la inducción a una presión selectiva de las cepas fúngicas, manifestándose como resistencia en dos formas principales: varias especies desarrollan resistencias secundarias y aquellas susceptibles se reemplazan por otras resistentes, cambiando la epidemiología de las infecciones fúngicas. (10)

En el Perú, las enfermedades de etiología fúngica no son obligatorias de notificación; por lo tanto, no existe un sistema de vigilancia epidemiológica consistente y relevante con la incidencia y prevalencia. (11) Un estudio demostró que sólo un 50% de países Latinoamericanos poseen referencia de las frecuencias de *Candida spp* genitourinaria, donde destacan México, Brasil y Argentina. (12) El Perú se encuentra dentro de los países que padecen un subregistro de candidiasis, reportando sólo 4.5% de las Candidiasis asociadas a muestras genitourinarias, esto está relacionado a las normas de registro sanitario del país. (12)

El Boletín Epidemiológico de la Dirección Regional de Salud Tacna mostró en el Análisis de la Situación de Salud (ASIS) 2016, que las enfermedades del sistema genitourinario de acuerdo con la 'mortalidad general según la

causa' y la 'morbilidad en la mujer en edad fértil' son de 3.8% y 2.2%, respectivamente. (13) En consecuencia para la región, las 'defunciones por causa específica según la enfermedad prevalente' constituyeron una tasa de 13.6 por 100 mil habitantes para las enfermedades del sistema genitourinario. (13)

## **1.2. Formulación del Problema**

### **1.2.1. Problema general**

¿Cuál es la frecuencia de patógenos micóticos y la sensibilidad antifúngica en cultivos realizados, en el Hospital Daniel Alcides Carrión - Essalud, Tacna – 2019?

### **1.2.2. Problemas específicos**

- ¿Cuál es la frecuencia de los patógenos micóticos según el tipo de cultivo, realizados en el Hospital Daniel Alcides Carrión - Essalud, Tacna – 2019?
- ¿Cuál es la frecuencia de patógenos micóticos según su procedencia, en cultivos realizados en el Hospital Daniel Alcides Carrión - Essalud, Tacna – 2019?
- ¿Cuál es la frecuencia de los patógenos micóticos en urocultivo y secreción vaginal según su procedencia, en cultivos realizados en el Hospital Daniel Alcides Carrión - Essalud, Tacna – 2019?
- ¿Cuál es el porcentaje proporcional de sensibilidad de los antifúngicos según su procedencia, en cultivos realizados en el Hospital Daniel Alcides Carrión - Essalud, Tacna – 2019?
- ¿Cuál es el porcentaje proporcional de sensibilidad de los antifúngicos según el tipo de cultivo, en cultivos realizados en el Hospital Daniel Alcides Carrión - Essalud, Tacna – 2019?

- ¿Cuál es el porcentaje proporcional de sensibilidad de los antifúngicos en urocultivo y secreción vaginal según su procedencia, en cultivos realizados en el Hospital Daniel Alcides Carrión – Essalud, Tacna – 2019?

### **1.3. Objetivos de la Investigación**

#### **1.3.1. Objetivo General**

Determinar la frecuencia de patógenos micóticos y la sensibilidad antifúngica en cultivos realizados, en el Hospital Daniel Alcides Carrión - Essalud, Tacna - 2019.

#### **1.3.2. Objetivos Específicos**

- Medir la frecuencia de los patógenos micóticos según el tipo de cultivo, realizados en el Hospital Daniel Alcides Carrión - Essalud, Tacna - 2019.
- Medir la frecuencia de patógenos micóticos según su procedencia, en cultivos realizados en el Hospital Daniel Alcides Carrión - Essalud, Tacna - 2019.
- Medir la frecuencia de los patógenos micóticos en urocultivo y secreción vaginal según su procedencia, en cultivos realizados en el Hospital Daniel Alcides Carrión - Essalud, Tacna - 2019.
- Determinar el porcentaje proporcional de sensibilidad de los antifúngicos según su procedencia, en cultivos realizados en el Hospital Daniel Alcides Carrión - Essalud, Tacna - 2019.

- Determinar el porcentaje proporcional de sensibilidad de los antifúngicos según el tipo de cultivo, en cultivos realizados en el Hospital Daniel Alcides Carrión - Essalud, Tacna - 2019.
- Determinar el porcentaje proporcional de sensibilidad de los antifúngicos en urocultivo y secreción vaginal según su procedencia, en cultivos realizados en el Hospital Daniel Alcides Carrión – Essalud, Tacna – 2019.

#### **1.4. Justificación**

Esta investigación está motivada en observaciones que el autor considera son una realidad tangible desde el punto de vista del profesional de la salud, y que se traducen en un conjunto de razones desde tres puntos de vista: científico, epidemiológico y social; planteadas por este estudio. Estas se mencionan a continuación:

Desde el punto de vista científico, se observa una preocupación por la incidencia de especies de *Candida* no-albicans que, se piensa, está tomando mayor lugar en las infecciones genitourinarias.

Las resistencias antifúngicas también son otro inconveniente, debido al posible abuso de terapias empíricas ligadas a ciertos antifúngicos.

Desde el punto de vista epidemiológico, se considera de importancia el seguimiento de la frecuencia de las especies fúngicas y sus perfiles de sensibilidad, y al cual el presente estudio refiere como 'Caracterización de Antifungigrama'; y cuya aplicación, no se refleja en los repositorios científicos de nuestra realidad nacional y regional.

En el impacto social, se considera que este estudio puede tener un efecto positivo en el mejor manejo de terapias antifúngicas empíricas, reduciendo el fracaso de estas, y ahorrando insumos y dinero que contribuirán a la salubridad.

Esta investigación está circunscrita a la 'Caracterización de Antifungigrama', la cual comprende el resultado del aislamiento de hongos levaduriformes del género *Candida* y el perfil de sensibilidad de estas a un panel de seis antifúngicos en urocultivos y cultivos de muestras de secreción vaginal.

Este estudio ofrece esquemas de terapia empírica asociadas a nuestra población y a nuestra realidad, ya que la efectividad terapéutica para cualquier realidad es distinta; por lo tanto, generar mediante el método científico y la fiabilidad estadística, una herramienta más confiable con la cual indicar mejores terapias antifúngicas empíricas en pacientes con uromicosis y candidiasis vulvovaginal.

La investigación se llevará a cabo en el laboratorio de microbiología del Hospital III 'Daniel Alcides Carrión' – Essalud, Tacna, donde se recopilará la información de interés correspondiente al año 2019.

## 1.5. Definición de términos

- **Agente micótico:** organismo eucariota perteneciente al reino Fungi.
- **Antifúngico:** sustancia que evita el crecimiento de algunos tipos de hongos.
- **Sensibilidad antifúngica:** sensibilidad antimicótica a uno o varios antimicóticos.
- **Candida:** Hongo levaduriforme común en humanos.
- **Resistencia adquirida:** Resistencia del agente microbiológico producto de mutaciones genéticas.
- **Antifungigrama:** Mide la susceptibilidad de las levaduras a distintos agentes antifúngicos.

## CAPÍTULO II

### REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

#### 2.1. Antecedentes de la investigación

##### Antecedentes internacionales

El estudio realizado por Waikhom S. Afeke I, Kwawu G, Mbroh H, Osei G, Louis B, y colaboradores. 2018, titulado: “Prevalencia de candidiasis vulvovaginal entre mujeres embarazadas en la municipalidad Ho, Ghana: identificación de especies y susceptibilidad antifúngica de aislamientos de *Candida*”, determinó la prevalencia de CVV, identificó la más reciente y más frecuente ocurrencia de especies de *Candida* en mujeres embarazadas, y determinó el medicamento antifúngico más efectivo para tratamiento. La metodología consistió en un estudio transversal en el que se recolectaron 176 hisopados vaginales altos de mujeres embarazadas, a las muestras se les realizó una coloración Gram y cultivo. Los aislamientos de *Candida* se les realizó la prueba de tubo germinativo y sembró en agar diferencial. La susceptibilidad antifúngica se midió con el método de disco de difusión en agar a antifúngicos como fluconazol, nistatina y voriconazol. Los resultados mostraron que la prevalencia de CVV fue de 30.7%. *Candida*-no albicans y *Candida albicans* tuvieron una prevalencia de 74.1% y 25.9%, respectivamente. *Candida glabrata* fue la especie más común, seguida por *Candida albicans*, *Candida krusei*, y *Candida parapsilosis*. 50%, 18.5% y 3.7% de las especies de *Candida spp* fueron susceptibles a voriconazol, fluconazol y nistatina, respectivamente. Mientras que 37%, 48.1% y 9.3% de las especies de *Candida* fueron resistentes a voriconazol, fluconazol y nistatina, respectivamente. La mayoría de los aislamientos fueron susceptibles dosis-dependientes a los tres antifúngicos. Voriconazol fue el antifúngico más efectivo no dosis dependiente. Se concluyó que la prevalencia de CVV fue alta, *Candida glabrata* fue la causa más común de

CVV, la mayoría de los aislamientos de *Candida* fueron susceptibles y resistentes a voriconazol y fluconazol, respectivamente. El estudio es pertinente porque determinó la frecuencia de los agentes micóticos en muestras de secreción vaginal en mujeres embarazadas, y midió la susceptibilidad antifúngica a fluconazol, nistatina y voriconazol. (14)

El estudio realizado por Rajeswari M, Hanumanthappa A, Kalyani M, Vijayaraghavan R. 2015 a 2016, titulado: “Distribución y perfil de susceptibilidad antifúngica de especies de *Candida* en casos de candiduria en un hospital terciario”, condujo la asesoría de la distribución de especies de *Candida* en candidurias y evaluó sus patrones de susceptibilidad antifúngica. La metodología sometió a las muestras de orina a microscopía, luego identificó las especies de *Candida* con agar cromático, prueba de tubo germinativo, agar de maíz, asimilación de carbohidratos y fermentación. A todos los aislamientos se les midió la susceptibilidad antifúngica. Durante el período de estudio, se informó un número total de 2560 muestras de orina. De ellas 94 (3.7%) fueron candidurias, 60 de pacientes cateterizados de cuidado intensivo y 34 de las demás dependencias. La distribución de *Candida* fue la siguiente: *Candida tropicalis* 53 (56.4%), *Candida albicans* 21 (22.4%), *Candida glabrata* 8 (8.5%), *Candida krusei* 7 (7.4%) y *Candida parapsilosis* 5 (5.3%). Las especies de *Candida* mostraron resistencia a anfotericina B 6 (6.4%), fluconazol 23 (24.5%), voriconazol 8 (8.5%), flucitosina 5 (5.3%) y caspofungina 4 (4.3%). Se concluyó que la frecuencia de aislamientos de *Candida* no-*albicans* fue mayor comparada a la de *Candida albicans*, y además mostraron mayor resistencia a los antifúngicos que comparado a *Candida albicans*. El estudio es pertinente porque determinó la frecuencia de los agentes micóticos en muestras de orina, y midió la sensibilidad antifúngica a anfotericina B, fluconazol, voriconazol, flucitosina y caspofungina. (15)

En el estudio realizado por Barati M, Mirkalantari S, Ansari S, Salari S, Fattahi A. 2017, titulado: "Determinación de patrones de susceptibilidad antimicótica de especies de *Candida* aislados de pacientes con candiduria sintomática", determinó la susceptibilidad antifúngica de especies de *Candida* en pacientes con candiduria asintomática. La metodología consistió en la identificación de *Candida spp* y la determinación de eficacia a gran variedad de antifúngicos de rutina, utilizándose PCR-RFLP (Reacción en Cadena de la Polimerasa de Polimorfismos de longitud de fragmentos de restricción) y la prueba de epsilometría, respectivamente. Los resultados mostraron que 89 (17.8%) muestras de orina fueron positivas para *Candida*. Además, *Candida albicans* (63%) fue la especie predominante, seguido por *Candida tropicalis* (27%), *Candida parapsilosis* (5.6%), *Candida glabrata* (2.2%), y *Candida krusei* (2.2%). La actividad antifúngica fue: para *Candida albicans*, caspofungina (100%), y anfotericina B (96%); y para *Candida* no-*albicans*, caspofungina (95.11%), y anfotericina B (72.72%). Se concluyó que la caspofungina y la anfotericina B tienen excelente habilidad para erradicar a ambos grupos de *Candida*. El estudio es pertinente porque determinó la frecuencia de los agentes micóticos aislados en muestras de orina de pacientes con sospecha de candiduria, y midió la sensibilidad antifúngica a caspofungina y anfotericina B. (16)

El estudio realizado por Ghaddar N, Anastasiadis E, Halimeh R, Ghaddar A, Dhar R, AlFouzan W, y colaboradores. 2015 a 2016, titulado: "Prevalencia y susceptibilidad antifúngica de *Candida albicans* causante de descarga vaginal entre mujeres embarazadas en el Líbano", determinó la prevalencia de las especies de *Candida* en mujeres embarazadas sintomáticas y evaluó el perfil de susceptibilidad antifúngica de las cepas aisladas de *Candida*. También, evaluó predecir si *Candida* se relaciona con complicaciones del embarazo. La metodología incluyó 258 mujeres

embarazadas con descarga vaginal en la semana 35 a 37 de embarazo. Se recolectó hisopados vaginales durante 14 meses. Se identificó los aislamientos de *Candida* a nivel de especie, y se midió la susceptibilidad antifúngica de *Candida albicans* contra fluconazol, anfotericina B, itraconazol y voriconazol, utilizando la prueba de epsilometría. Los resultados mostraron que, de 258 muestras, 100 (39%) fueron positivas para *Candida*. *Candida albicans*, *Candida glabrata* y *Candida krusei* se aislaron de 42%, 41% y 17% de las mujeres, respectivamente. *Candida albicans* estuvo significativamente asociado solo a diabetes gestacional mientras que *Candida krusei* o *Candida glabrata* tuvieron asociaciones significativas con otras complicaciones gestacionales. La susceptibilidad antifúngica de los aislados de *Candida albicans* revelaron 97.5%, 90%, 87.5% y 97.5% de susceptibilidad a anfotericina B, fluconazol, itraconazol y voriconazol, respectivamente. Se concluyó que hubo una alta incidencia de *Candida albicans* y *Candida* no-*albicans* que causaron vulvovaginitis en mujeres embarazadas en el Líbano. El estudio es pertinente porque determinó la frecuencia de los agentes micóticos en muestras de secreción vaginal en mujeres embarazadas de un hospital, y midió la sensibilidad antifúngica a *Candida albicans* frente a anfotericina B, fluconazol, itraconazol y voriconazol. (17)

El estudio realizado por Bitew A. y Abebaw Y. 2015 a 2016, titulado: "Candidiasis vulvovaginal: distribución de especies de *Candida* y su patrón de susceptibilidad antifúngica", determinó la distribución de las especies y el patrón de susceptibilidad antifúngica de especies de *Candida* que causan candidiasis vulvovaginal. La metodología consistió en un estudio transversal en el hospital "Family Guidance Association" en Etiopia. Los hisopados vaginales cultivados correspondieron a mujeres clínicamente diagnosticadas con candidiasis. La identificación y sensibilidad se realizó con sistemas automatizados. Los resultados mostraron que la prevalencia

estimada de la candidiasis vulvovaginal fue de 41.4%, la asociación de candidiasis vaginal fue estadísticamente significativa con infecciones del tracto genital previos ( $p = 0.004$ ), número de parejas sexuales masculinas de vida ( $p = .037$ ), y número de parejas sexuales masculinas en 12 meses ( $p = 0.001$ ). De 87 aislamientos de *Candida* recuperados, 58.6% fueron de *Candida albicans* mientras que 41.4% fueron especies de *Candida* no-*albicans*. La ratio de resistencia de medicamentos estimada que se observó fue: Contra fluconazol (17.2%), seguido por flucitosina (5.7%). Todos los aislamientos de *Candida* fueron 100% susceptibles a voriconazol, caspofungina, y micafungina. *C. albicans* fue 100% susceptible a todos los medicamentos examinados excepto fluconazol y flucitosina con una ratio de resistencia de 2% para cada medicamento. *Candida krusei*, fue 100% y 33.3% resistente a fluconazol y flucitosina, respectivamente. Se concluyó que existe una alta ratio de prevalencia de candidiasis vulvovaginal y la observación de una alta ratio de prevalencia de *Candida* no-*albicans*. El estudio es pertinente por estimar la frecuencia de los agentes micóticos encontrados en muestras de secreción vaginal en mujeres diagnosticadas con CVV, y su sensibilidad antifúngica. (18)

El estudio realizado por Ghasemi R, Mahdi M, Lotfali E, Abolghasemi S, Ansari S. 2018 a 2019, titulado: "Candiduria: Prevalencia, identificación de especies aisladas de *Candida* y las tendencias en la susceptibilidad antifúngica en pacientes hospitalizados", se evaluó las diferentes especies de *Candida* causantes de candiduria y su patrón de susceptibilidad a agentes antifúngicos en los pacientes admitidos a hospitales afiliados a una universidad de ciencias médicas. La metodología consistió en la obtención de ( $n=200$ ) muestras de orina; estas fueron sembradas en agar Sabouraud dextrosa, de las cuales fueron positivos los aislamientos de  $\geq 10^4$  CFU/mL. El sedimento se sembró en cromo-agar para *Candida*, y se evaluó según el

color. Para la identificación se utilizó el método de PCR-RFLP. La susceptibilidad se realizó por el método de microdilución en caldo (documento: M27-S3), y evaluó acción sobre los antifúngicos: anfotericina B, fluconazol e itraconazol. Los resultados encontraron que la frecuencia de candiduria fue de 11.5%, y según los métodos moleculares y morfológicos, la frecuencia de aislamientos fue: *Candida albicans* (74%), seguido por *Candida glabrata* (26%). Las pruebas de susceptibilidad determinaron que todas las especies de *Candida* eran sensibles a anfotericina B, y ninguna especie de *Candida glabrata* fue sensible a fluconazol e itraconazol. Se concluyó que las especies de *Candida spp* obtenidas de pacientes con candiduria fueron sensibles a anfotericina B, mientras que la resistencia a fluconazol e itraconazol fue de (26%) y (21.7%), respectivamente. El estudio es pertinente porque identificó los agentes micóticos, con dos métodos de detección comparado: morfológico y molecular; y midió la sensibilidad a anfotericina B, fluconazol e itraconazol, en muestras de orina aislados en pacientes de varios hospitales. (19)

El estudio realizado por Maldonado I, Arechavala A, Guelfand L, Relloso S, Garbasz C. 2011 a 2012, titulado: "Infecciones urinarias nosocomiales por levaduras. Estudio multicéntrico de 14 hospitales de la red de micología de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires", analizó las características epidemiológicas de pacientes con infección urinaria fúngica, determinó puntos de corte en cultivos con el fin de distinguir las infecciones urinarias, identificó especies de levaduras prevalentes y valoró la importancia de la segunda muestra de orina. La metodología consistió en un estudio multicéntrico en 14 hospitales en unidades de cuidados intensivos donde se procesaron primeras y segundas muestras. Se evaluó la presencia de leucocitos en el examen directo, se realizó el recuento de colonias y se identificaron los aislamientos. Los resultados mostraron crecimiento de

levaduras (12,2%). Sin correlación para el número de leucocitos y el de unidades formadoras de colonias de levaduras, pacientes con catéteres vesicales (85%), sin prevalencia en mujeres o en adultos mayores ( $\geq 65$  años). *Candida albicans* fue la especie más frecuente, seguida de *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis* y *Candida glabrata*. Para la segunda muestra se reafirmó presencia de la misma especie (70%) y negativo (23%). Se concluyó que no se pudo determinar un punto de corte y las especies más prevalentes fueron *Candida albicans* y *Candida tropicalis*. El estudio es pertinente porque determinó la frecuencia de los agentes micóticos en muestras de orina en pacientes de cuidado intensivo en 14 hospitales, de manera repetida para establecer un punto de corte en relación con el conteo de leucocitos hallados. (5)

El estudio realizado por Espíndola G, Oliveira M, Rodrigues M, Soussa R, Oliveira J, Ledesma C, y colaboradores. 2011 a 2012, titulado: "Identificación y susceptibilidad antifúngica de especies de *Candida* aisladas de la orina de pacientes en un hospital de universidad en Brasil", identificó *Candida spp* aislada de episodios de candiduria en un hospital terciario en la región medio oriental de Brasil, y determinó su perfil de susceptibilidad a compuestos antifúngicos. La metodología consistió en los aislamientos de *Candida spp* en 106 pacientes adultos con candiduria admitidos en el Hospital de la Universidad Federal de Mato Grosso do Sul. Tanto la identificación como la sensibilidad antifúngica se llevaron a cabo con sistemas automatizados. Los resultados mostraron que, del total de 106 aislamientos, 42 (39.6%) *Candida albicans* y 64 (60.4%) *Candida* no-albicans, fueron identificados. Todos los aislamientos fueron susceptibles a anfotericina B y voriconazol, mientras que todos los aislamientos de *Candida glabrata* presentaron resistencia (5.6%) o susceptibilidad dosis dependiente (94.4%) a fluconazol. El estudio fue pertinente porque se determinó la frecuencia de los agentes micóticos encontrados en pacientes

con candiduria en un hospital universitario, y se midió la susceptibilidad antifúngica a fluconazol, voriconazol y anfotericina B. (20)

El estudio realizado por Perurena M, Pérez Y, Fernández C, Martínez G, Illnait M. 2015, titulado: "Susceptibilidad antifúngica de aislados vaginales de *Candida spp*", evaluó la susceptibilidad antifúngica de aislados vaginales de pacientes cubanas con sospecha de candidiasis vulvovaginal. La metodología consistió en realizar pruebas de susceptibilidad a 28 aislados del género *Candida* frente a cinco antimicóticos (5-fluorocitocina, anfotericina B, fluconazol, itraconazol y voriconazol). Los resultados mostraron que todos los aislados fueron sensibles a la anfotericina B y uno de *Candida albicans* fue resistente a los azoles. Todas las especies de *Candida albicans* fueron susceptibles a voriconazol ( $\leq 1$  mg/L). Se concluyó que la susceptibilidad en aislados de *Candida* de mujeres con vulvovaginitis permite conocer cómo abordar el tratamiento de esta afección, fluconazol resulta la terapéutica de elección. El estudio es pertinente porque midió la sensibilidad antifúngica de los agentes micóticos a cinco antifúngicos (5-fluorocitocina, anfotericina B, fluconazol, itraconazol y voriconazol) de muestras de secreción vaginal de mujeres con sospecha de candidiasis en un hospital. (21)

### **Antecedentes nacionales**

El autor Oscco L. 2014, en su tesis titulada: "Sensibilidad antifúngica de especies de *Candida* aisladas de secreción vaginal de gestantes que acuden al Hospital Regional 'Miguel Ángel Mariscal Llerena, Ayacucho 2014', evaluó la sensibilidad antifúngica de especies de *Candida* aisladas de secreción vaginal de gestantes. La metodología consistió en estudiar mujeres gestantes que asistían a la atención médica en un periodo de 6 meses, y la muestra estuvo conformada por la secreción vaginal de 72

pacientes. Las muestras se procesaron por los métodos de examen directo y siembra en agar Sabouraud dextrosa, la identificación se realizó por la observación de tubo germinativo, aprovechamiento de azúcares, siembra en cromo-agar, observación de producción de clamidospora y prueba de ureasa. Y para la sensibilidad antifúngica se utilizó el método de disco por difusión en agar. Los resultados indicaron que 39 (54,2%) presentaron candidiasis, de los cuales fueron *Candida albicans* (84,6%), y *Candida guilliermondii* (15,4%); fueron sensibles a fluconazol (89,7%), y voriconazol (94,9%); edades de 25 – 35 años presentaron candidiasis (27,9%); el estado civil conviviente (23,7%), gestantes con candidiasis a las 10 – 20 semanas de embarazo (19,4%) y tienen grado de instrucción superior (20,8 %). Se concluyó que *Candida albicans* fue la especie predominante, hubo una resistencia a fluconazol y voriconazol, los factores demográficos asociados a *Candida* fueron: edades de 25 a 35 años, tener convivientes, tener un grado superior y tener 20 semanas de gestación. El estudio es pertinente porque identificó la frecuencia de agentes micóticos aislados en muestras de secreción vaginal en mujeres embarazadas, con varios métodos de identificación; y midió la sensibilidad antifúngica a fluconazol y voriconazol. (22)

El autor Herreras L. 2017 a 2018, en su tesis titulada: “Resistencia a antifúngicos de elección de especies de *Candida* aisladas de pacientes con candidiasis vaginal, Ayacucho 2017”. Determinó la resistencia a antifúngicos seleccionados para especies de *Candida* en pacientes con candidiasis vaginal. La metodología consistió en aislar 110 cepas de *Candida* de secreciones vaginales del Laboratorio del Hospital Regional de Ayacucho. Las muestras se procesaron con el método de KOH 10% y aisladas en agar Sabouraud dextrosa con cloranfenicol, posteriormente la identificación se realizó con métodos de tubo germinativo, siembra en cromo-agar, prueba de ureasa, aprovechamiento de carbohidratos,

inhibición por cicloheximida y generación de biopelícula en caldo. La susceptibilidad antifúngica se determinó con método por difusión en disco, y la CMI se determinó con el método de microdilución en caldo. Los resultados mostraron que la especie aislada más frecuente fue *Candida albicans* 86,4% (n = 95), seguido de *Candida glabrata* 9,1% (n = 10), *Candida parapsilosis* 2,7% (n = 3), *Candida tropicalis* 0,9% (n = 1) y *Candida krusei* 0,9% (n = 1). Se reportó cepas resistentes de *Candida albicans* (n = 10) a fluconazol con MIC  $\geq$  128  $\mu$ g/mL y voriconazol (n = 10) con MIC  $\geq$  16  $\mu$ g/mL; *Candida glabrata*, S-DD (n = 3) a fluconazol con MIC 16-32  $\mu$ g/mL y voriconazol sensibilidad MIC 0,25 - 0,5  $\mu$ g/mL; *Candida krusei* resistencia a fluconazol con MIC  $\geq$  128  $\mu$ g/mL y sensibilidad a voriconazol MIC 0,25  $\mu$ g/mL; *Candida parapsilosis* y *Candida tropicalis* fueron sensibles a los dos antifúngicos. Se concluyó que *Candida albicans* fue la más frecuente, se encontró resistencia en *Candida albicans*, *Candida glabrata* y *Candida krusei*. El estudio fue pertinente porque determinó la frecuencia de patógenos micóticos con diferentes métodos de identificación en muestras de secreción vaginal de mujeres con candidiasis, y midió la sensibilidad antifúngica a fluconazol y voriconazol. (23)

El estudio realizado por Muñoz E. y Chávez. M. 2011, titulado: “Distribución anatómica y susceptibilidad antifúngica de especies de *Candida* aislados de pacientes en tres hospitales de la ciudad de Trujillo, Perú.”, determinó la distribución anatómica y susceptibilidad antifúngica de especies de *Candida* aislados en pacientes de los hospitales Regionales Docente, Belén y Víctor Lazarte Echegaray de la ciudad de Trujillo, Perú. La metodología fue la recolección de muestras de: secreción vaginal (46,7%), y orina (10%). Las muestras se sembraron en agar Sabouraud dextrosa, y la identificación se realizó con métodos de tubo germinativo, pseudohifas, clamidosporas y blastoconidios; además el método de aprovechamiento de azúcares. La susceptibilidad antifúngica se evaluó por método Kirby Bauer.

Los resultados mostraron que las especies que se encontraron fueron *Candida albicans* (64,1%), *Candida tropicalis* (17%), *Candida glabrata* (7%), *Candida krusei* (7%), *Candida parapsilosis* (3,1%) y *Candida guilliermondii* (1,8%). Fueron sensibles a anfotericina B, *Candida albicans* fue la especie más sensible y *Candida krusei* la especie más resistente. Se concluyó que la vagina es la región donde se aislaron más especies de *Candida* siendo la más frecuente *Candida albicans*. Las especies de *Candida* conservan susceptibilidad a anfotericina B, pero variable en otros antifúngicos. El estudio es pertinente porque determinó la frecuencia de agentes micóticos en muestras de secreción vaginal y orina de distintas distribuciones anatómicas, utilizando varios métodos de identificación, y midió la sensibilidad antifúngica a anfotericina B, ketoconazol, fluconazol e itraconazol. (3)

## **2.2. Marco teórico:**

### **2.2.1. Micosis oportunistas:**

Un hospedero que tenga un deterioro de su sistema inmunitario, es decir sea un inmunodeprimido, es susceptible a infectarse de una amplia variedad de hongos, incluyendo aquellos que pertenecen a la flora normal, se vuelven patógenos o también llamados oportunistas endógenos. (24) Mientras que las infecciones fúngicas producidas por hongos encontrados en el ambiente se les denomina oportunistas exógenos. (24)

#### **2.2.1.1. Candida:**

Candida tiene aproximadamente 200 especies, sin embargo, 20 de ellas se las relaciona a infecciones fúngicas, y de ellas sólo 6 causan el 95% de las patologías. (25) La especie más frecuente corresponde a *Candida albicans*, hallada mayoritariamente en micosis invasivas o superficiales. (25) Sin embargo, en orden de frecuencia también se encuentran: *Candida tropicalis*, *Candida parasilopsis*, *Candida glabrata*, *Candida krusei*, *Candida guilliermondi*, *Candida lusitaniae*, *Candida dubliniensis*, *Candida kefyr*, *Candida rugosa*, *Candida famata*, *Candida utilis*, *Candida lipolytica*, *Candida norvegensis*, *Candida inconspicua*. (25)

##### **2.2.1.1.1. Candida albicans:**

Es un hongo unicelular, dimórfico y gram positivo, cuando se encuentra en estado saprófito se la observa como levadura, es una célula ovalada de 2 - 4

micrómetros, y paredes delgadas. (8) Cuando se encuentra en estado parasitario se la observa filamentosos y con extremos redondeados de 3 - 5 micrómetros, que luego toman una forma cilíndrica, llamado pseudomicela. (8)

*Candida albicans* es un comensal que coexiste en el ser humano; alteraciones a su medio tales como el cambio de pH, uso de antibióticos, alteraciones del sistema inmune pueden provocar que *Candida albicans* prolifere y cause una infección; estas infecciones van desde infecciones superficiales mucosas o dérmicas como candidiasis oral, dermatitis del pañal, e infecciones urinarias y vaginales; hasta infecciones hematógenas diseminadas con un porcentaje de mortalidad. (26)

*Candida albicans* es la principal causa de infecciones fúngicas adquiridas, constituye cerca al 15% de todas las sepsis, y causa aproximadamente 40% de todas las septicemias. *Candida albicans* puede infectar tanto a inmunocompetentes como a inmunocomprometidos, siendo peor en estos últimos. (26)

- **Virulencia:** *Candida albicans* forma biopelículas altamente estructuradas compuestas de múltiples tipos de células (levaduras redondas gemantes, células ovals pseudohifales, y células hifales elongadas) embebidas en una matriz celular; *Candida albicans* es la especie más aislada en

infecciones por dispositivos médicos, incluyendo catéteres centrales venosos y urinarios, marcapasos, válvulas cardíacas mecánicas, prótesis articulares, lentes de contacto y dentaduras; una vez que se forma una biopelícula de *Candida albicans*, sirve de reservorio para células patógenas que causarán candidemias, es altamente resistente a antifúngicos y resiste al sistema inmune. (26)

#### **2.2.1.1.2. *Candida glabrata*:**

Es un ascomiceto haploide que no forma hifas, es comensal y se considera no patógena, sin embargo, por su frecuente infección superficial y sistémica se le considera altamente oportunista en especial en inmunodeprimidos, hospitalizados y pacientes expuestos a fluconazol. (27)

La virulencia está vinculada a su importancia clínica, la tolerancia a los azoles, las adhesinas, producción de pigmentos, formación de biopelículas, entre otros: (27)

- **Proteasas:** Participan en la degradación de elementos de la mucosa y elementos inmunes, lo cual permite la invasión del tejido. (27)
- **Las adhesinas:** Los genes ALS de *Candida glabrata* codifican a la familia de adhesinas epiteliales (EPA), EPA 6 y 7 se asocian a la formación de biopelículas y EPA 6 favorece a la adhesión al tejido vaginal. (27)

- **Pigmentación como factor de virulencia:** Tienen un efecto antioxidante sobre las células del sistema inmune. (27)

#### 2.2.1.1.3. ***Candida tropicalis*:**

Es una levadura ascomiceta diploide, capaz de producir hifas; pertenece al microbiota normal del humano, su infección se la asocia mayormente a neutropénicos, considerada entre la segunda más virulenta. (28)

- **Virulencia:** Incluye varios mecanismos, desde la adhesión, la formación de biopelículas, la formación de enzimas líticas, es osmotolerante por lo que puede sobrevivir en concentraciones altas de sales. (28)
- **Adhesión a células epiteliales y endoteliales:** En estudios con *Candida tropicalis* se determinó que la hidrofobicidad de la pared celular favorece a la interacción con múltiples superficies (lamininas, fibronectinas y fibrinógeno). (28)
- **Formación de biopelículas:** Involucra la adhesión, colonización, proliferación, el crecimiento, y la formación de la placa basal; regula la formación de biopelículas utilizando el Farnesol, lo que la ayuda a moverse a otros sitios anatómicos; además, según varios

estudios se la considera como la mejor formadora de biopelículas. (28)

#### **2.2.1.1.4. *Candida parapsilosis*:**

Esta especie no produce hifas, pero puede generar pseudohifas que son característicamente grandes y curvadas, a menudo referidas como “células gigantes”; esta *Candida* posee una baja mortalidad (~4%) y es más significativa en neonatos. (29)

- **Adhesión y formación de biopelículas:** Las biopelículas formadas por *Candida parapsilosis* contienen una gran cantidad de carbohidratos y pocas proteínas; además, se ha visto que poseen una mayor afinidad por los sustratos de plástico, lo que le otorga una gran virulencia en dispositivos médicos; sin embargo, se ha reportado que las biopelículas de *Candida parapsilosis* son más delgadas y menos estructuradas. (29)
- **Enzimas hidrolíticas:** Los mecanismos usados por *Candida parapsilosis* incluyen a las Aspartil Proteinasas Secretoras (Saps) que facilitan la invasión y colonización del tejido, las fosfolipasas son enzimas que hidrolizan los fosfolípidos y permiten dañar la membrana citoplasmática, las lipasas hidrolizan los triacilglicerolos celulares, y las hemolisinas permiten degradar la

hemoglobina y ser usada como fuente de hierro. (29)

#### 2.2.1.1.5. *Candida krusei*:

Es una levadura ascomiceta diploide, dimórfica que usualmente existen como levaduras unicelulares o pseudohifas; las células de *Candida krusei* son elongadas y se asemejan a un grano de arroz (2.2–5.6 µm por 4.3–15.2 µm), su reproducción asexual es por gemación; *Candida krusei* es una saprofita facultativa considerada comensal en el humano y la mucosa de este, sin embargo, puede causar infecciones mortales en pacientes inmunocomprometidos. (30)

*Candida krusei* es una levadura potencialmente multi-drogo resistente debida a su resistencia intrínseca a fluconazol (con más del 97% de los aislamientos mostrando resistencia), al igual que a su rápido desarrollo de resistencias a otras drogas antifúngicas. (30)

- **Virulencia:** Uno de ellos es su transición dimórfica de levadura a pseudohifa que le permite la invasión de tejidos, el fenómeno de 'Switching' que involucra la conversión espontánea de nuevos fenotipos alterados que lo adaptan mejor al entorno, su alta hidrofobicidad que le permite adherirse mejor a las superficies, enzimas como las fosfolipasas y proteinasas; sin embargo,

*Candida krusei* tiene poca tendencia a producir exoenzimas.(30)

#### **2.2.1.1.6. Candidiasis:**

Las levaduras de proveniencia oportunista endógena del género *Candida* producen una infección micótica primaria o secundaria, el agente micótico más común es *Candida albicans*; la sintomatología puede provenir de zonas focalizadas, diseminadas, profundo o alérgico; suelen afectar piel, mucosas, tejido profundo y órganos; histopatológicamente se puede presentar una mínima inflamación, supuración o reacción granulomatosa; la clínica clasifica la presentación progresiva de la candidiasis como: aguda, crónica o subaguda. (25)

- **Patogenia:**

*Candida* se caracteriza por formar una biopelícula que le confiere alta patogenicidad, por los siguientes motivos: a) debido a que el hongo se encuentra en una matriz de polisacáridos, los antifúngicos restringen su acceso hacia la célula; b) la respuesta inmunitaria se ve reducida debido a la interacción modificada entre el hongo y la célula; c) en respuesta, se ve un mecanismo ineficiente de defensa. (4)

La producción de enzimas hidrolíticas es otro mecanismo de *Candida*, las proteinasas aspartil secretoras (Sap, por sus siglas en inglés)

degradan elementos vitales que confieren estabilidad celular del epitelio y degrada moléculas solubles mediadoras de la inmunidad. (4) Este mecanismo se ve especialmente en las CVV, y se ve influenciado por el microambiente (pH, morfotipo, etapa de la infección). (4) Además, se conoce que *Candida* activa en el hospedero el inflammasoma NLRP3, que media a la producción de IL-1Beta, esto llevaría al hospedero a generar una reacción inflamatoria. (4)

### **2.2.2. Uromicosis:**

Los aislados de *Candida spp* de cultivos de orina pueden indicar colonización o infección del tracto urinario (ITU) por *Candida* (candiduria). (20) Puede llegar al tracto urinario desde la uretra a la vejiga, o por diseminación hematogena debido a la filtración por los riñones a la orina. (20)

La fuente de candidiasis en los humanos es mayoritariamente endógena, ya que *Candida spp* son comensales en el tracto digestivo. (20) Algunas condiciones permiten volver oportunistas a estas levaduras: edad avanzada, sexo femenino, anomalías del tracto urinario, drenajes de catéteres, diabetes, malignidades, uso de antibióticos de amplio espectro, corticoesteroides y agentes inmunosupresores. (20)

La habilidad de formar biopelículas y producción de enzimas hidrolíticas, facilitan la diseminación en el hospedero, causando infección. (20) Las principales lesiones asociadas a

candidurias son lesiones en la pelvis renal, túbulos, y uréteres, y la formación de “bolas fúngicas”, que bloquean y dañan el sistema urinario. (20)

*Candida albicans* es el agente más prevalente, sin embargo, *Candida no-albicans* (CNA) se han reportado mundialmente. (20) La emergencia de CNA con sensibilidad reducida o intrínseca a los antifúngicos, principalmente los azoles, se ha vuelto un problema mayor debido al uso mayor de fluconazol. (20)

#### **2.2.2.1. Factores de riesgo:**

A pesar de que se le considera infecciones del sistema genitourinario, tiene diferencias con los factores de riesgo que se presentan en las CVV, con excepción del uso de antibióticos y la diabetes pobremente controlada. (8) Los pacientes trasplantados renales a pesar de ser de un reducido número, también se encuentran dentro de aquellos con candidurias (0,9% - 3%). (8) Los recién nacidos, especialmente prematuros y con tratamiento antibiótico o sondados. (8) Aunque los varios estudios no diferencian las especies responsables de las candidurias. (8) En algunos estudios se asoció la infección por *Candida glabrata* al uso previo de fluconazol y quinolonas. (8) Sin embargo, en otros se concluye que el uso de estos antifúngicos no constituye un factor de riesgo en candidurias por *Candida glabrata* en pacientes renales o de UCI. (8)

#### **2.2.2.2. Diagnóstico:**

Se evalúa la recolección de la orina repitiendo el cultivo, si hay discordancia, descartar candiduria. (8) Si el paciente padece

dificultad para recolectarla, se hace cateterización vesical. (8) Además, a los que ya tengan sonda vesical, no se les debe recolectar la muestra sino un par de días después retirada la sonda, incluso los confirmados con candiduria. (8)

La sintomatología no es específica en pacientes con candiduria, ya que éstos pueden cruzar asintomáticos, los exámenes de laboratorio son importantes hasta la medida en la que debemos diferenciar si el paciente realmente necesita el tratamiento o no. (8) Además, en un caso la diseminación sea hematógena, la sintomatología se torna característica de candidemia, en ese sentido se trata el caso como tal. (8)

Entre los síntomas más comunes tenemos: fiebre aguda (en ciertos casos), escalofríos, dolor lateral, disuria, frecuencia urinaria y la pielonefritis (en mujeres y pacientes de riesgo). (8) Para los pacientes con sonda vesical y en UCI, se acorta la sintomatología. (8) La atención se presta especialmente, además de en el cuadro clínico, en el análisis laboratorial y la ecografía. (8) Aunque, el paciente sondado siempre presenta piuria, dejando con menos efecto al análisis y al cultivo. (8) Entre otras características fisiológicas comunes de las candidurias está: marcadores de inflamación serológicos normales, recuento de serie blanca normal y fórmula de polimorfonucleares normal. (8) Sin embargo, la imagenología es importante, se logra detectar hidronefrosis, lesiones focales hipoeoicas, y obstrucción por bolas fúngicas. (8)

En conclusión, los exámenes de laboratorio vienen más a completar el diagnóstico que a definirlo, y la imagenología tiene más impacto de la vigilancia de una complicación. (8)

### **2.2.2.3. Tratamiento:**

Las candiduria asintomática no se trata, salvo excepciones. (8) Para el tratamiento se debe identificar al agente fúngico y su sensibilidad antifúngica. (8) *Candida albicans* es el patógeno más común, que es sensible al fluconazol. (8) Por tanto, el tratamiento dirigido debería ser eficaz, salvo ciertas circunstancias, en los que se debe ahondar el estudio. (8)

### **2.2.3. Candidiasis vulvovaginal:**

La Candidiasis Vulvovaginal (CVV) está presente entre las patologías más frecuentes del tracto femenino genitourinario. (23) Se estima que el 75% de todas las mujeres experimentará al menos un episodio de CVV en sus vidas, 40% - 50% experimentarán un segundo episodio, mientras que 7% - 8% desarrollarán una CVV recurrente, definido por al menos cuatro episodios por año. (6) Más del 70% de casos de CVV es causada por *Candida albicans*, seguido por *Candida glabrata*, *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis* y *Candida krusei*. (6) Aunque, la colonización estimada por *Candida* como comensalismo es de 11.6% - 17%. (6)

Los signos y síntomas pueden cruzar asintomáticos en 10% a 20% de las mujeres que estén en edad fértil, casos agudos o crónicos. (22) Pueden presentar prurito, ardor vulvar (83.3%), vulvodinea, sensación de quemadura (56.3%), dispareunia, síndrome miccional. (22) Se puede encontrar signos de flujo variable (leche cortada o blanco grisáceo) (78,3%), eritema vulvar (37,5%) y vaginal (54,2%), test de aminas negativo y pH vaginal 4,4. (22) Se puede acompañar de lesiones descamativas, úlceras (por el rascado) y menos frecuentes costras, barrido de la mucosa, edema. (22) Gran parte de la

observación consiste en evaluar la leucorrea y la mucosa vaginal con el espéculo, y no se suelen requerir exámenes adicionales. (22)

#### **2.2.3.1. Factores de riesgo:**

La CVV se puede desarrollar bajo múltiples factores: El aumento del estrógeno, se han relacionado con un aumento de glucógeno que es aprovechado por *Candida*; durante el embarazo, se ha visto el aumento de *Candida*, especialmente durante el tercer trimestre; los métodos anticonceptivos orales y de aplicación local se los vincula con alteración de la flora e infección, y al formar biopelículas en anticonceptivos de inserción; la obesidad se ha visto como un factor de riesgo para CVV, y la Diabetes Mellitus pobremente tratada; el uso de antibióticos sistémicos o tópicos, media a la eliminación de flora protectora, permitiendo que se desarrolle una CVV; baja en la inmunidad; la tolerancia a la glucosa y ciertas dietas ricas en carbohidratos; la corta distancia que existe entre el ano y la vagina (< 3 cm); entre otras razones que alteran el equilibrio del medio vaginal como: higiene, jabones perfumados, uso de toallas higiénicas o tampones. (8)

#### **2.2.3.2. Diagnóstico:**

- **Medición del pH vaginal:** Las secreciones vaginales normales, en mujeres pre-menopáusicas es de pH 4.0 - 4.5, una elevación ha de sugerir vaginosis (pH > 4.5) o tricomoniasis (pH 5 – 6), diferenciado el diagnóstico de candidiasis (pH 4.0 – 4.5). (14) En las mujeres postmenopáusicas se considera el pH de menor utilidad y es pH ≥ 4.7. (12)

- **Estudio microbiológico:** Se lleva si queremos conocer el agente etiológico: (12)
  
- a) **Examen en fresco:** Se observa microscópicamente las secreciones y se trata de identificar estructuras micóticas (levaduras, o unidas a blastoconidios, con o sin pseudohifas), se valora como patológico si se encuentran más de cuatro levaduras en cada campo al x40 o se aprecian pseudohifas. (12)
  
- b) **Frote:** Extender un delgado extendido de secreción vaginal teñido con Gram, o Giemsa, son estructuras gram positivas. (12)
  
- c) **Cultivo:** Sembrado en Agar Sabouraud Dextrosa (SDA), es el Gold Estándar para diagnóstico. (12) Ya es flexibilidad de cada laboratorio diversificar en los medios de cultivo que decida utilizar (agar papa dextrosa, agar chocolate, agar sangre, agar cromático, etc.). (12)
  
- d) **Serología:** La prueba va mucho más dirigida a buscar antígenos de Candida, y no anticuerpos. (12) Los kits disponibles son anticuerpos marcados con látex, y los cuales están dirigidos contra antígenos específicos de Candida en las secreciones. (12)
  
- e) **Biología Molecular:** Es el diagnóstico basado en la amplificación del genoma fúngico a partir de muestras de secreción vaginal, para una detección específica. (12)

### 2.2.3.3. Tratamiento:

- **Para portadores asintomáticos:** Se ha llegado a un acuerdo general de profesionales que pide que, a estas pacientes, no se les administre ningún tratamiento. (12)
- **Para portadores sintomáticos:** La posología de la terapia debe estar estrechamente relacionada con los hábitos de la paciente y con la naturaleza de la candidiasis. (12) Se plantea de primera línea la utilización de los azoles, cuya eficacia alcanza un 80% a 90% de éxito, aunque pierde eficacia cuando el patógeno es *Candida no-albicans*. (12) También se suele optar por tratamientos empíricos, basados en la clínica y en el aspecto de la secreción vaginal, en mujeres de bajo riesgo; régimen farmacológico corto en CVV moderadas; tratamientos completos y con una gama más larga de antifúngicos (ketoconazol, itraconazol, fluconazol, clotrimazol) en CVV severas. (12) Finalmente, para mujeres embarazadas el tratamiento es por vía vaginal y optando inicialmente por el fluconazol. (12) En los casos de sospecha por *Candida no-albicans*, de resistencias adquiridas, o que el fluconazol quede excluido de la terapia, se realiza un aislamiento e identificación del patógeno y su respectivo antifungigrama. (12)

#### **2.2.4. Sensibilidad antifúngica:**

##### **2.2.4.1. Detección de la sensibilidad antifúngica:**

Para cuantificar la actividad de los antifúngicos se utiliza una variación de los métodos de dilución. (31) Estos métodos pueden desarrollarse en medios sólidos (dilución en agar) o medios líquidos (dilución en caldo). (31) El fundamento es, tener diluciones dobles y seriadas del antifúngico de interés, y el cual se los enfrenta con una suspensión de hongos. (31) Aquella concentración menor del antifúngico (mg/ml o unidades/ml) que inhibe al hongo se llama Concentración Mínima Inhibitoria (CMI). (31) La interpretación de estas concentraciones se puede categorizar cualitativamente como: sensible (S), intermedio (I) o resistente (R). (31) La CMI se le considera el “Gold Standard” para evaluar la sensibilidad antifúngica. (31)

##### **2.2.4.2. Comité CLSI – EUCAST:**

El CLSI estableció los métodos de: Macrodilución en Caldo, para las levaduras y para determinación de hongos filamentosos y dermatofitos; y el Método de Difusión en Agar para las levaduras y para determinar los hongos filamentosos no dermatofitos. (32)

Para determinar los lineamientos de la resistencia antifúngica, se crearon dos comités: En Estados Unidos, El Instituto de Estándares para el Laboratorio y la Clínica (CLSI por las siglas en inglés) y en Europa, el Comité Europeo sobre las Pruebas de Susceptibilidad Antimicrobiana (EUCAST por las siglas en inglés). (31) Ambos métodos establecieron estándares que permite fijar la CMI de las levaduras, generando un perfil de

sensibilidad y resistencia de ellas para escoger la mejor terapia. (31) Lo que establecen ambos comités es puntos de corte de los estudios de sensibilidad y así poder interpretarlos. (31) A la fecha, ambos tienen procedimientos muy similares para definir las CMI basado en: las familias de las CMI de los hongos, variables farmacocinéticas, y así relacionar mejor el antifungigrama con la respuesta clínica. (31) Además, definen los puntos de corte en el ámbito epidemiológico, diferenciar hongos sensibles de hongos resistentes, o atribuido a fenómenos de resistencia, de tal manera que se pueda tener un lenguaje universal en la interpretación de los estudios epidemiológicos. (31)

La prueba de sensibilidad antifúngica por macrodilución en caldo (M27-A2) para *Candida spp* y *Cryptococcus neoformas*, es la prueba de referencia estándar desarrollada por el CLSI. (31) De acuerdo con esto, EUCAST desarrolló un método alternativo de microdilución en caldo para levaduras muy fermentadoras de glucosa, esencialmente para *Candida spp*. (31) El objetivo era proponer una modificación en: el medio RPMI 1640 (2% de glucosa) y un inóculo distinto (10<sup>6</sup> – 530 UFC/ml) para obtener un crecimiento óptimo, esto permitiría simplificar e interpretar la CMI. (31) El método es similar al M27-A2 referido por CLSI, pero modificado a manera de obtener lecturas precisas en corto tiempo y a menor precio. (31)

#### **2.2.4.3. Mecanismo de resistencia fúngica:**

Producto de la resistencia, la eficacia de los medicamentos se vuelve inviable, permitiendo que las infecciones se mantengan en el organismo, volviéndose un foco de transmisión hacia otras personas. (33)

Cada vez, los mecanismos de resistencia a los antifúngicos evolucionan e incrementan, los más comunes están dirigidos a los azoles, los cuales se ven inducidos por las bombas de eflujo, las cuales están codificadas por MDR o CDR, además de mutaciones puntuales en los genes que se encargan de codificar a las enzimas blanco de los medicamentos (ERG11). (11) Si ocurriera una sobreexpresión de las bombas de eflujo, además de mutaciones en ERG11, tendría un impacto directo en la resistencia a fluconazol y voriconazol, el cual sería mayor (efecto de adición). (11) Con relación a *Candida* y su resistencia a las equinocandinas, se observó mutaciones de FKS, el cual es responsable de codificar la subunidad enzimática mayor del blanco de los medicamentos antimicóticos (1,3- $\beta$ -D glucan sintasa). (11) En un estudio multi-laboratorios, trabajado con cepas peruanas se encontró que mutaciones en ERG11 y una sobre expresión en las bombas de eflujo codificada por CDR es el posible responsable de la resistencia a fluconazol. (11)

#### **2.2.4.4. Fungitest:**

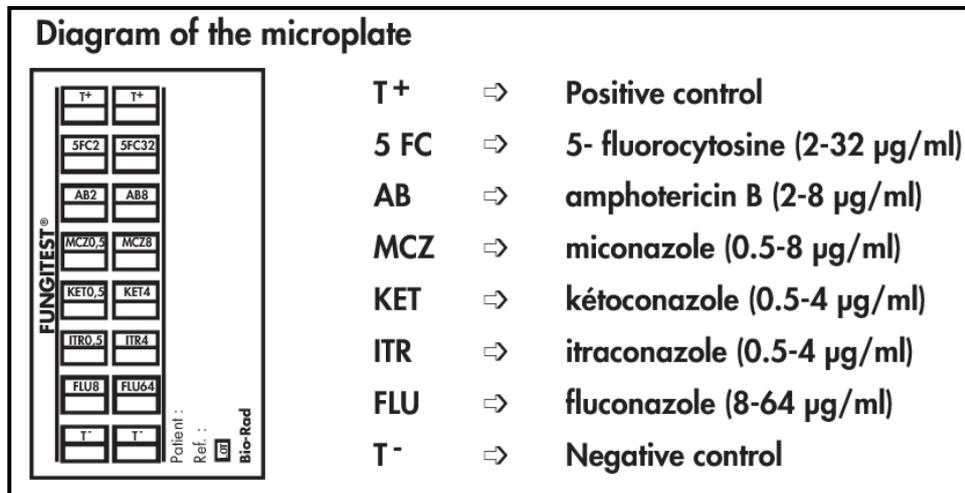
Se utiliza para estudiar el crecimiento de levaduras ante 6 antifúngicos a 2 concentraciones distintas, usa medio tamponado RPMI-1640, y contiene un indicador redox. Al virar el indicador de azul a rosa, se puede valorar el crecimiento. (34) El medio es azul, sin actividad inhibitoria, permanecerá igual. (34) La microplaca con 16 pocillos consiste en:

- 2 controles de crecimiento.
- 12 espacios con antifúngicos deshidratados (6 antifúngicos a 2 concentraciones diferentes).
- 2 controles negativos.

Los puntos de corte están establecidos según el estudio in house con distintas microplacas. (34)

El estudio preliminar se realizó en 2 laboratorios de referencia, el “Unité de Mycologie” del Instituto Pasteur en París, y el laboratorio de inmunología de la “Faculté de Pharmacie” de Montpellier; se seleccionó 193 cepas rutinarias, incluyendo cepas resistentes. (34) El resultado mostró 8 diluciones de 6 antifúngicos, y se determinó la concentración de inhibición mínima (MIC). Basada en la distribución de los gráficos y literatura, se establecieron de 2 antifúngico para la presentación final. (34)

#### Diagrama de la microplaca



**Contenido:** Control positivo (T+) y negativo (T-), 5-fluorocitocina (5 FC), anfotericina B (AB), miconazol (MCZ), ketoconazol (KET), itraconazol (ITR), fluconazol (FLU). (34)

#### **2.2.4.5. Antifúngicos:**

##### **a) Azoles:**

Constituyen los fármacos más utilizados para tratar las infecciones fúngicas invasivas, básicamente intervienen en la ruta de la biosíntesis de ergosterol. (35) El ergosterol compone la membrana plasmática del hongo, es el equivalente del colesterol en la célula humana. (35) Tiene la afinidad por unirse al grupo hemo, que está presente en enzimas que sintetizan ergosterol, en especial de la 14-alfa-demetilasa que depende citocromo p450, esta enzima es codificada por el gen ERG11. (35) Una vez unida, se bloquea la ruta de síntesis del ergosterol, produciendo que se acumulen precursores 14-alfa metilo, e inhibiendo el crecimiento celular. (35) Se explica que la naturaleza fungistática y no fungicida de este fármaco, media al desarrollo de la resistencia a los azoles. (35)

Son medicamentos antimicóticos que se utiliza para tratar y prevenir infecciones micóticas ya sean superficiales o sistémicas. (23) El efecto inhibitorio de las enzimas 14-  $\alpha$  desmetilasa, de Citocromo p-450, resultando en la disminución del ergosterol, estructura vital de la membrana citoplasmática del agente micótico, este efecto altera la permeabilidad, perdiendo elementos esenciales, y el impedimento de la recepción de otras moléculas. (23)

##### **b) Polienos (Anfotericina B):**

Se une a los esteroides de membrana citoplasmática, pero presenta mayor afinidad con la molécula de ergosterol, sin inhibir la síntesis. (35) Una vez unido se forman canales por donde la célula pierde iones y moléculas, produciendo

finalmente su lisis. (35) Por tal motivo, éste se considera un fármaco fungicida que debe administrarse por vía intravenosa por tener mala absorción gastrointestinal, su fórmula es liposomal debido a su hidrofobicidad. (35)

Son antimicóticos, estructuralmente formados por lactona que posee 26 a 38 carbonos con doble enlace. (36) Se incluye a la Anfotericina B y a la Nistatina, usados para terapias antifúngicas. (36) El mecanismo de acción está basado en la unión con los esteroides de la membrana fúngica, específicamente a la molécula de ergosterol, abriendo poros que irrumpen la permeabilidad de la membrana. (36) Este daño en la estructura da paso a que escapen moléculas desde el interior, llevando al hongo a su lisis. (36)

**c) Pirimidinas:**

Incluye a la 5-Fluorocitosina, y es el único fármaco que pertenece a esta clase de antifúngicos, es fungistático y atraviesa la membrana citoplasmática mediada por la citosina permeasa que encuentra en la membrana fúngica. (35) La molécula es transformada a 5-fluoracilo y se incorpora al ARN, esta acción altera el ARN lo que produce inhibición celular. (35)

Fluoropirimidinas, o pirimidinas fluoradas, constan de un átomo de flúor que inhibe la síntesis de ADN y ARN fúngico, son utilizadas para tratar las micosis sistémicas, actúan a nivel de núcleo celular e interrumpe la replicación. (36) En esta familia encontramos la fluocitosina o también 5-fluocitosina (5-FC), es un antifúngico que es transportado

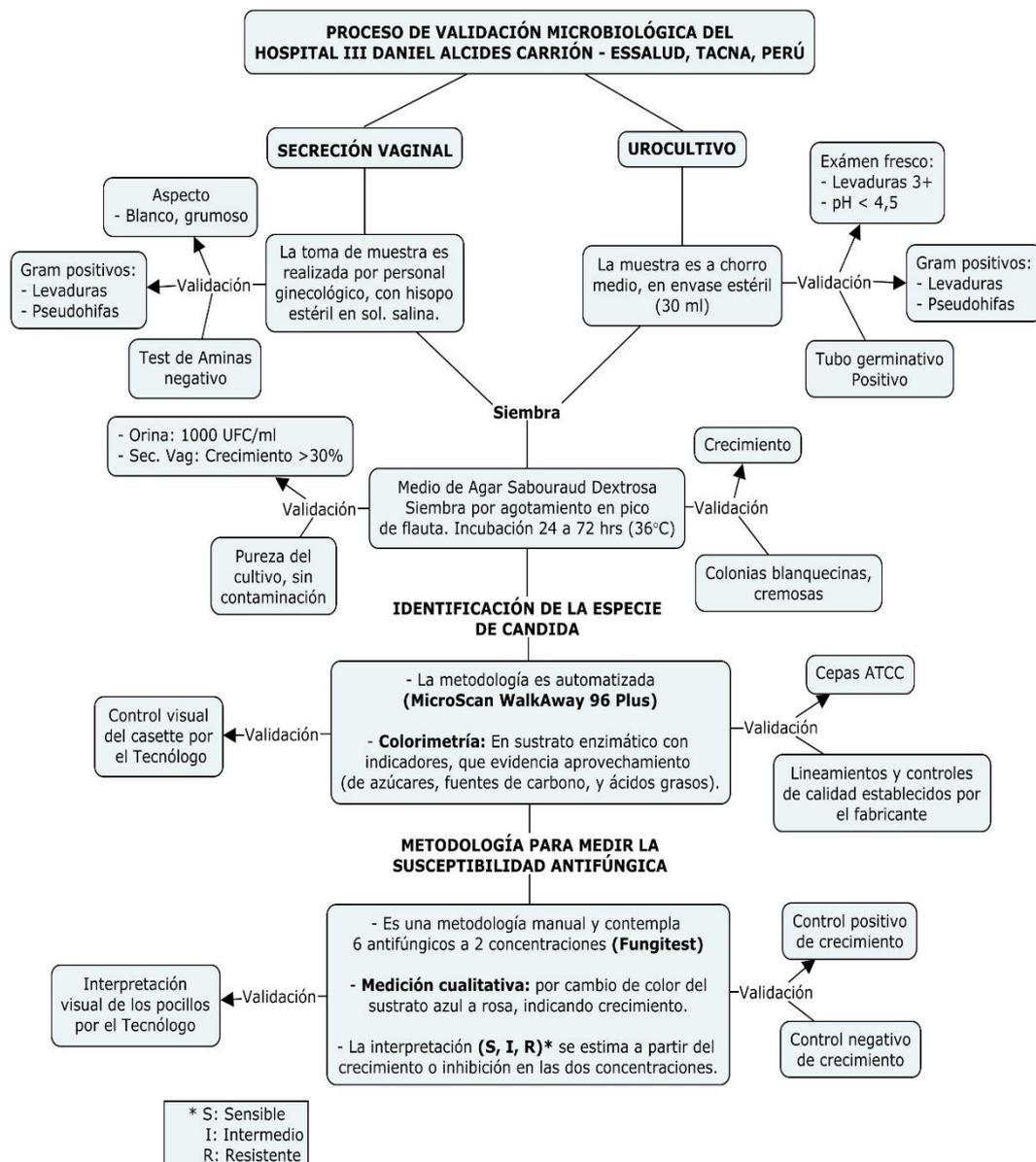
al citoplasma mediante la citosina permeasa. (36) Una desaminasa convierte la 5-FC a 5-fluorouracil (5-FU), y una vez fosforilada, ésta se incorporará al ARN fúngico e impide la síntesis proteica. (36) Además, inhibe la timidilato sintasa que es fundamental para la síntesis de ADN. (36)

**d) Equinocandinas:**

El hongo *Glazea lozoyensis* genera un producto cuyo derivado son lipopéptidos que constituyen lo que son las equinocandinas. Se tienen disponibles a: caspofungina, micafungina y anidulafungina, y todas son fungicidas. (35) El mecanismo de acción consiste en actuar sobre la 1,3-betaglucano sintasa, enzima necesaria para formar polímeros 1,3-betaglucano que son parte de la pared del hongo. (35) Inhibiendo la 1,3-betaglucano sintasa se disminuye la producción de glucanos, esto produce inestabilidad de la ósmosis y la consecuente muerte del hongo. (35)

Derivados de lipopéptidos, son antimicóticos con acción fungicida e inhiben el glucano de la pared del hongo. (36) Inactiva la enzima 1,3- $\beta$ -glucano sintasa, la cual forma polímeros de glucano, el cual es esencial para la pared celular. (36) La disrupción de esta produce inestabilidad osmótica, lo que lleva a la célula fúngica a morir. (36) Las células de los mamíferos no poseen pared celular, por lo que este fármaco no les afecta. (36) En esta categoría de antifúngicos están las equinocandinas, que son los más relevantes, además la caspofungina, la anidulafungina, entre otros. (36)

## 2.2.5. Proceso de validación microbiológica utilizada por el Laboratorio del Hospital “Daniel Alcides Carrión” – Essalud, Tacna para diagnóstico de candidiasis.



**Fuente:** Manual de Procedimientos (MANPRO) del Área de Microbiología del Servicio de Patología Clínica del Hospital “Daniel Alcides Carrión” – Essalud, Tacna.

## CAPÍTULO III

### VARIABLES Y DEFINICIONES OPERACIONALES

#### 3.1. Operacionalización de las variables

VARIABLE	INDICADOR	CATEGORÍA	ESCALA DE MEDICIÓN
Cultivo micológico	Tipo de muestra	<ul style="list-style-type: none"><li>• Orina</li><li>• Secreción vaginal</li></ul>	Nominal
Patógeno fúngico	Género y especie	<ul style="list-style-type: none"><li>• <i>Candida albicans</i></li><li>• <i>Candida glabrata</i></li><li>• <i>Candida tropicalis</i></li><li>• <i>Candida parapsilosis</i></li><li>• <i>Candida krusei</i></li><li>• Otras especies</li></ul>	Nominal
Antifúngico	Tipo de antifúngico	<ul style="list-style-type: none"><li>• 5 - Fluorocitosina</li><li>• Anfotericina B</li><li>• Miconazol</li><li>• Ketoconazol</li><li>• Itraconazol</li><li>• Fluconazol</li></ul>	Nominal
Procedencia	Unidad o servicio hospitalario	<ul style="list-style-type: none"><li>• Consulta externa</li><li>• Hospitalización</li><li>• Emergencia</li></ul>	Nominal
Susceptibilidad antifúngica	Sensibilidad	<ul style="list-style-type: none"><li>• Porcentaje</li></ul>	De razón

## **CAPÍTULO IV**

### **METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN**

#### **4.1. Diseño**

Epidemiológico

##### **4.1.1. Tipo de investigación**

- Observacional
- Transversal
- Retrospectivo
- Descriptivo

#### **4.2. Ámbito de estudio**

El estudio se llevó a cabo en el laboratorio de microbiología del Hospital III “Daniel Alcides Carrión”, Tacna - Perú el año 2020.

##### **4.2.1. Reseña histórica y general**

El presente trabajo se llevó a cabo en el Hospital III Daniel Alcides Carrión - ESSALUD de la Red Asistencial Tacna.

Entidad que atiende a una población asegurada de 124,501 habitantes.

La ciudad de Tacna se encuentra ubicada en el sur del Perú, situada a 562 msnm.

EsSalud Tacna posee ocho C.A.S. (Centro Asistencial en Salud): Siete C.A.S. en atención primaria (III Metropolitano, II Luis Palza Lévano, II Oscar Fernández Dávila, I Ite, I Ilabaya, I Tarata, I Locumba); y una Base Regional (El Hospital III “Daniel Alcides Carrión”). Centros de Atención de Salud que refieren muestras de cultivos al Laboratorio de Análisis Clínicos del Hospital “Daniel Alcides Carrión”.

El laboratorio de análisis clínicos cuenta con áreas destinadas a los estudios de ayuda diagnóstica, entre ellas el área de Microbiología Clínica, donde se realizan diferentes procedimientos microbiológicos como urocultivo, coprocultivo, cultivo de secreción vaginal, hemocultivo, etc., empleando el equipo automatizado Walkaway - Microscan para la identificación y antibiograma de las muestras procedentes de los diferentes servicios del hospital.

#### **4.3. Población**

Cultivos de orina y secreción vaginal con aislamiento de patógenos micóticos realizados en el Hospital III Daniel Alcides Carrión - Essalud, Tacna – Perú, durante el año 2019.

#### **4.4. Unidad de estudio**

Un cultivo microbiológico con aislamiento de patógenos micóticos en orina o secreción vaginal realizado en el laboratorio de microbiología del Hospital III Daniel Alcides Carrión - Essalud, Tacna – Perú, durante el año 2019.

##### **4.4.1. Criterios de inclusión**

- Cultivo de orina y secreción vaginal con aislamiento de patógenos micóticos y antifungigrama validados microbiológicamente en el laboratorio de microbiología del Hospital III 'Daniel Alcides Carrión' - Essalud, Tacna – Perú, durante el año 2019.

#### **4.4.2. Criterios de exclusión**

- Repeticiones de cultivos.
- Cultivos micológicos que no se ajusten a la validación microbiológica.

#### **4.5. Instrumentos de Recolección de datos**

Se empleó una ficha de recolección de datos, donde se registró los datos necesarios para alcanzar los objetivos del presente estudio de investigación. El registro estuvo conformado por el tipo de cultivo micológico, el agente patógeno micótico aislado, la susceptibilidad antifúngica analizados en el antifungigrama, y la procedencia. La información se obtuvo de los registros del servicio de Laboratorio Clínico y Anatomía Patológica, específicamente del área de laboratorio de microbiología del Hospital III 'Daniel Alcides Carrión' – Essalud – Tacna. **(ANEXO 01)**

## CAPÍTULO V

### PROCEDIMIENTO DE ANÁLISIS DE DATOS

#### 5.1. Procedimiento de procesamiento de datos

Los datos que se tomaron en consideración son: tipo de cultivo micológico, el agente patógeno micótico aislado, la susceptibilidad antifúngica analizados en el antifungigrama y procedencia, reportados de los urocultivos y cultivo de secreción vaginal; con los datos obtenidos se procedió a calcular la frecuencia de hongos patógenos aislados y el porcentaje de sensibilidad antifúngica; el cual se ajustó a los objetivos del estudio mediante un formato de registro estructurado. La información se obtuvo de los registros del servicio de Laboratorio Clínico y Anatomía Patológica, específicamente del área de laboratorio de microbiología del Hospital III 'Daniel Alcides Carrión' – Essalud – Tacna.

Para el procesamiento de los datos se procesaron en el siguiente orden:

1. Los datos generales se ingresaron en un programa informático de procesamiento de texto.
2. Se elaboró una base de datos digital en un programa de hoja de cálculo.
3. Para el análisis estadístico de los datos se utilizó el programa estadístico IBM SPSS Statistics V25.0, de donde se obtuvieron las frecuencias de las variables según los estadísticos descriptivos, según indican los objetivos del estudio en su diseño epidemiológico y nivel descriptivo, asimismo se determinó la prevalencia de patógenos micóticos y el porcentaje proporcional de sensibilidad antifúngica.

4. Para el diseño de gráficas y tablas se utilizó un programa de hoja de cálculo.

## **5.2. Aspecto Ético**

### **a) Compromiso:**

Se cumplió con el compromiso de respetar la veracidad, confiabilidad y la confidencialidad de los resultados del estudio: “Caracterización del antifungigrama en urocultivo y cultivo de secreción vaginal realizado en el Hospital III ‘Daniel Alcides Carrión’ – Essalud, Tacna – Perú. 2019.

### **b) Permisos:**

El estudio se realizó en Essalud, por lo que se solicitó la autorización correspondiente al área de capacitación que a su vez solicitó opinión favorable a la unidad de investigación. Luego de ser aprobado el proyecto por la UPT, se presentó el proyecto al comité de investigación del hospital, que luego de revisarlo emitió una resolución de autorización para poder realizar o acceder a los registros necesarios para el estudio.

**(ANEXO 02)**

## **CAPÍTULO VI**

### **RESULTADOS**

## 6.1. Resultados

TABLA N° 01

### CARACTERÍSTICAS DEL ANTIFUNGIGRAMA REALIZADO EN EL HOSPITAL DANIEL ALCIDES CARRIÓN – ESSALUD, TACNA – 2019

CULTIVO	N	%
Urocultivo	103	78.0
Secreción Vaginal	29	22.0
MICROORGANISMO	N	%
<i>Candida albicans</i>	90	68.2
<i>Candida glabrata</i>	33	25.0
<i>Candida tropicalis</i>	6	4.5
<i>Candida krusei</i>	2	1.5
<i>Candida stellatoidea</i>	1	0.8
PROCEDENCIA	N	%
Consulta externa	56	42.4
Hospitalización	50	37.9
Emergencia	26	19.7
<b>Total</b>	<b>132</b>	<b>100.0</b>

Fuente: Elaboración propia, área de microbiología del HDAC EsSalud Tacna

Tabla N° 01, en la distribución de frecuencia de las características del antifungigrama realizado en el Hospital Daniel Alcides Carrión-EsSalud, Tacna-2019, se observa: en el tipo de cultivo, los urocultivos representan el 78.0% y el cultivo de secreción vaginal el 22.0%; el microorganismo fúngico más frecuente es *Candida albicans* (68.2%), seguido de *Candida glabrata* (25.0%) y *Candida tropicalis* (4.5%); con respecto a la procedencia, los antifungigrama de consulta externa representa el 42.4%, hospitalización 37.9% y emergencia el 19.7%.

**TABLA N° 02**

**FRECUENCIA DE CANDIDAS EN RELACIÓN CON EL TIPO DE CULTIVO, REALIZADOS EN EL HOSPITAL DANIEL ALCIDES CARRIÓN – ESSALUD, TACNA – 2019**

MICROORGANISMO	Urocultivo		Secreción vaginal	
	N	%	N	%
<i>Candida albicans</i>	66	64.1	24	82.8
<i>Candida glabrata</i>	30	29.1	3	10.3
<i>Candida tropicalis</i>	5	4.9	1	3.4
<i>Candida krusei</i>	1	1.0	1	3.4
<i>Candida stellatoidea</i>	1	1.0	0	0.0
<b>Total</b>	103	100.0	29	100.0

Fuente: Elaboración propia, área de microbiología del HDAC EsSalud Tacna

Tabla N° 02, en la distribución de frecuencia de los patógenos micóticos en relación con el tipo de cultivo, realizado en el Hospital Daniel Alcides Carrión-EsSalud, Tacna-2019, se observa: en el urocultivo el más frecuente es *Candida albicans* (64.1%), seguido de *Candida glabrata* (29.1%) y *Candida tropicalis* (4.9%) y en el cultivo de secreción vaginal, *Candida albicans* representa el 82.8%, *Candida glabrata* el 10.3% y *Candida tropicalis* el 3.4%.

**TABLA N° 03**

**FRECUENCIA DE CANDIDAS EN RELACIÓN CON SU PROCEDENCIA,  
EN CULTIVOS REALIZADOS EN EL HOSPITAL DANIEL ALCIDES  
CARRIÓN – ESSALUD, TACNA – 2019**

MICROORGANISMO	Consulta externa		Emergencia		Hospitalización	
	N	%	N	%	N	%
<i>Candida albicans</i>	39	69.6	18	69.2	33	66.0
<i>Candida glabrata</i>	14	25.0	6	23.1	13	26.0
<i>Candida tropicalis</i>	2	3.6	1	3.8	3	6.0
<i>Candida krusei</i>	1	1.8	0	0.0	1	2.0
<i>Candida stellatoidea</i>	0	0.0	1	3.8	0	0.0
<b>Total</b>	56	100.0	26	100.0	50	100.0

Fuente: Elaboración propia, área de microbiología del HDAC EsSalud Tacna.

Tabla N° 03, en la distribución de frecuencia de los patógenos micóticos en relación con su procedencia, realizado en el Hospital Daniel Alcides Carrión-EsSalud, Tacna-2019, se observa: en consulta externa el más frecuente es *Candida albicans* (69.6%), seguido de *Candida glabrata* (25.0%) y *Candida tropicalis* (3.6%); en emergencia, *Candida albicans* representa el 69.2%, *Candida glabrata* el 23.1% y *Candida tropicalis* el 3.8%; mientras que en hospitalización el más frecuente es *Candida albicans* (66.0%), *Candida glabrata* (26.0%) y *Candida tropicalis* (6.0%).

**TABLA N° 04**

**FRECUENCIA DE CANDIDAS AISLADOS EN UROCULTIVO Y SECRECIÓN VAGINAL EN RELACIÓN CON SU PROCEDENCIA, EN EL HOSPITAL DANIEL ALCIDES CARRIÓN – ESSALUD, TACNA – 2019**

Tipo de cultivo	MICROORGANISMO	Consulta externa		Emergencia		Hospitalización	
		N	%	N	%	N	%
Urocultivo	<i>Candida albicans</i>	16	55.2	17	70.8	33	66.0
	<i>Candida glabrata</i>	11	37.9	6	25.0	13	26.0
	<i>Candida tropicalis</i>	2	6.9	0	0.0	3	6.0
	<i>Candida krusei</i>	0	0.0	0	0.0	1	2.0
	<i>Candida stellatoidea</i>	0	0.0	1	4.2	0	0.0
	<b>Total</b>	<b>29</b>	<b>100.0</b>	<b>24</b>	<b>100.0</b>	<b>50</b>	<b>100.0</b>
Secreción vaginal	<i>Candida albicans</i>	23	85.2	1	50.0	0	0.0
	<i>Candida glabrata</i>	3	11.1	0	0.0	0	0.0
	<i>Candida tropicalis</i>	0	0.0	1	50.0	0	0.0
	<i>Candida krusei</i>	1	3.7	0	0.0	0	0.0
	<b>Total</b>	<b>27</b>	<b>100.0</b>	<b>2</b>	<b>100.0</b>	<b>0</b>	<b>0.0</b>

Fuente: Elaboración propia, área de microbiología del HDAC EsSalud Tacna

Tabla N° 04, en la distribución de frecuencia de los patógenos micóticos en urocultivo y secreción vaginal, en relación con su procedencia, realizado en el Hospital Daniel Alcides Carrión-EsSalud, Tacna-2019, se observa: en urocultivo de consulta externa el más frecuente es *Candida albicans* (55.2%), *Candida glabrata* (37.9%) y *Candida tropicalis* (6.9%), en emergencia, *Candida albicans* (70.8%), *Candida glabrata* (25.0%) y *Candida stellatoidea* (4.2%), mientras que en hospitalización el más frecuente es *Candida albicans* (66.0%), *Candida glabrata* (26.0%) y *Candida tropicalis* (6.0%); con respecto al cultivo de secreción vaginal, en consulta externa el más frecuente es *Candida albicans* (85.2%), *Candida glabrata* (11.1%) y *Candida krusei* (3.7%), en emergencia, es *Candida albicans* (50.0%) y *Candida tropicalis* (50.0%).

**TABLA N° 05**

**SENSIBILIDAD ANTIFÚNGICA EN FUNGITEST, REALIZADO EN EL HOSPITAL DANIEL ALCIDES CARRIÓN – ESSALUD, TACNA – 2019**

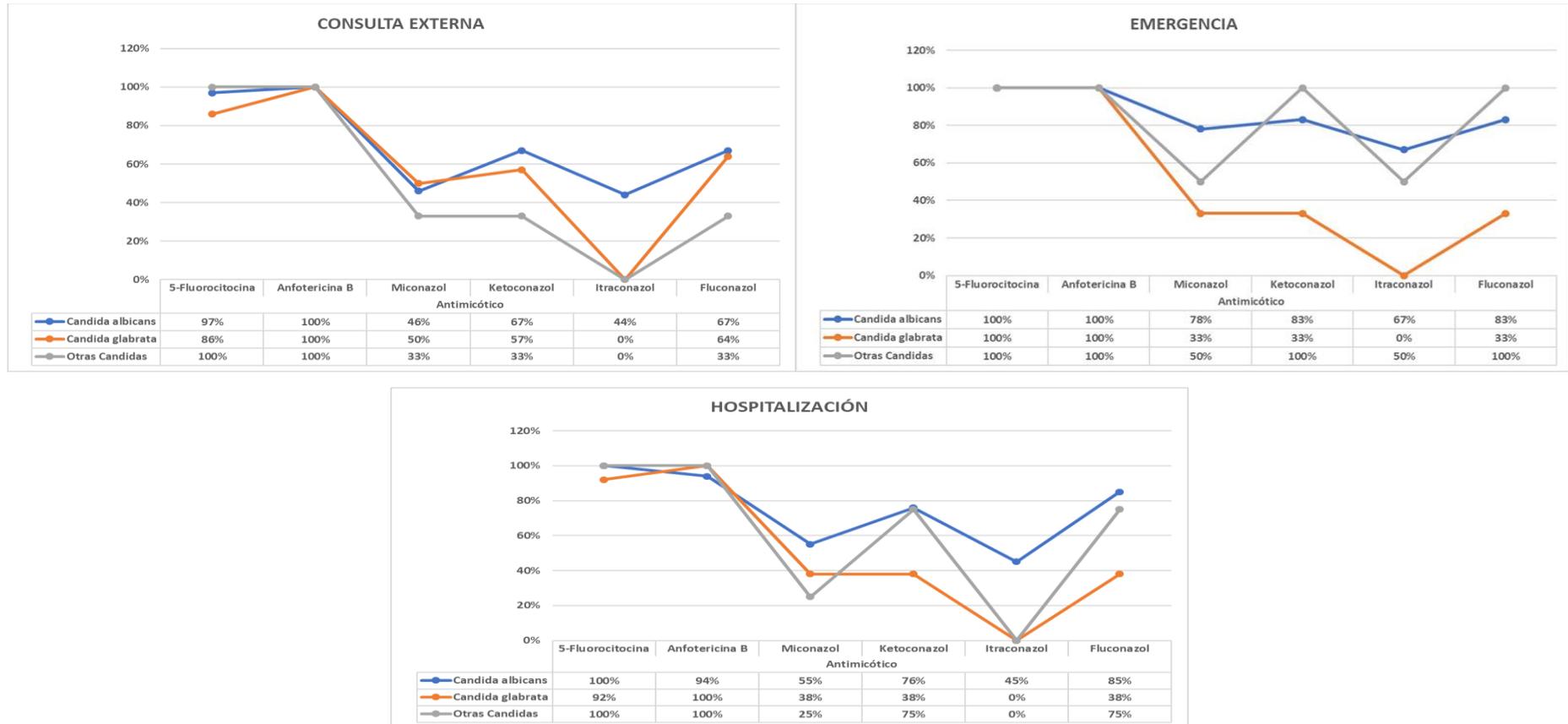
Hongo	N	Antimicótico					
		5-Fluorocitocina	Anfotericina B	Miconazol	Ketoconazol	Itraconazol	Fluconazol
<i>Candida albicans</i>	90	99%	98%	56%	73%	49%	77%
<i>Candida glabrata</i>	33	91%	100%	42%	45%	0%	48%
Otras Candidas	09	100%	100%	33%	67%	11%	67%

Fuente: Elaboración propia, área de microbiología del HDAC EsSalud Tacna

Tabla N° 05, con respecto al informe acumulado de la sensibilidad a los antifúngicos de patógenos micóticos, realizado en el Hospital Daniel Alcides Carrión-EsSalud, Tacna-2019; se observa con respecto a *Candida albicans*, 99% en 5-fluorocitocina, 98% en anfotericina B y 77% en fluconazol; en *Candida glabrata*, 100% en anfotericina B, 5-fluorocitocina 91%, y fluconazol 48%; en otras Candidas es de 100% en anfotericina B y 5-fluorocitocina, así como 67% en fluconazol y ketoconazol.

## GRÁFICO N° 06

### SENSIBILIDAD ANTIFÚNGICA EN FUNGITEST, SEGÚN SU PROCEDENCIA, REALIZADO EN EL HOSPITAL DANIEL ALCIDES CARRIÓN – ESSALUD, TACNA – 2019

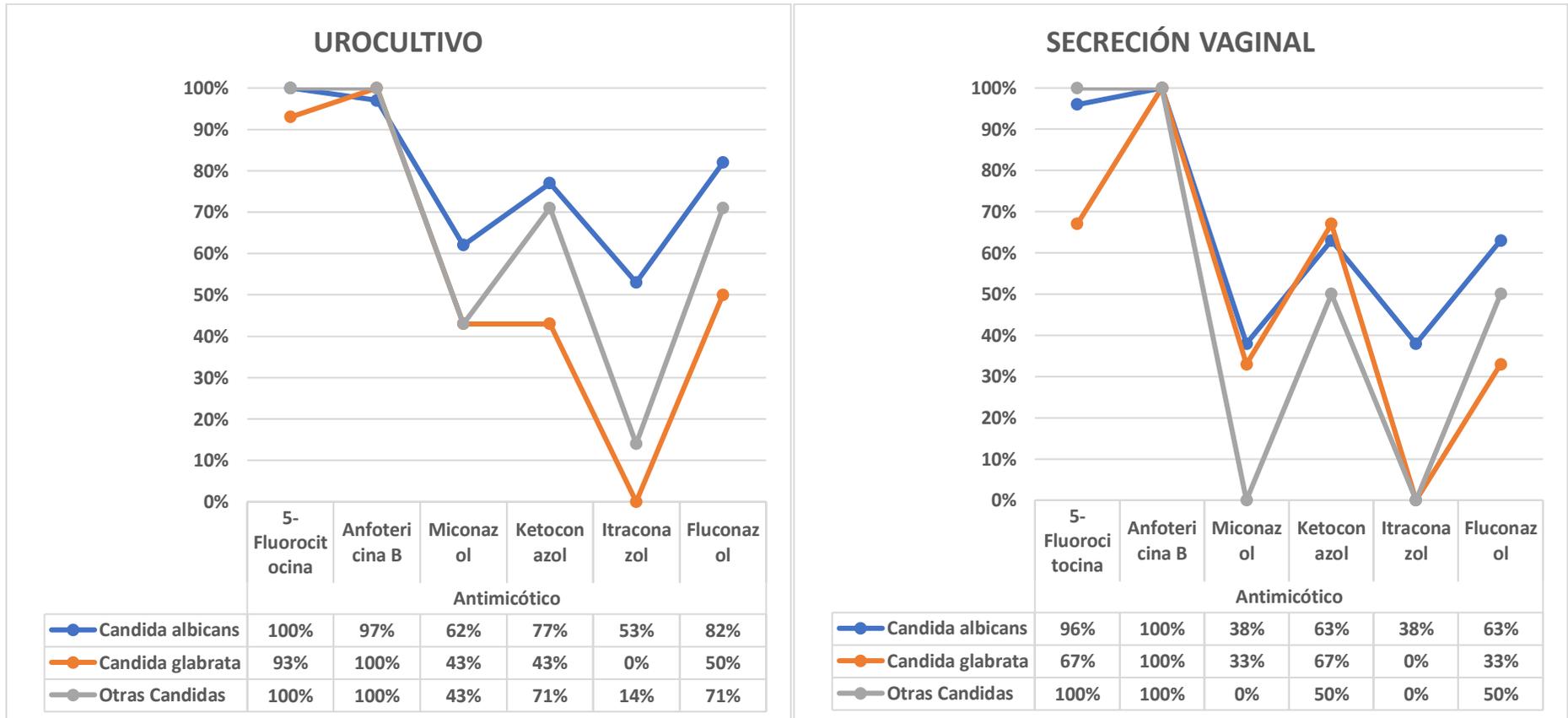


Fuente: Elaboración propia, área de microbiología del HDAC EsSalud Tacna

Gráfico N° 06, con respecto al informe acumulado de la sensibilidad a los antifúngicos de patógenos micóticos, en relación a su procedencia, realizado en el Hospital Daniel Alcides Carrión-EsSalud, Tacna-2019; se observa en consulta externa con respecto a *Candida albicans*, anfotericina B (100%) y 5-fluorocitocina (97%), *Candida glabrata*, anfotericina B (100%) y 5-fluorocitocina (86%), en otras *Candidas* es de 100% en anfotericina B y 5-fluorocitocina; en emergencia con respecto a *Candida albicans*, 100% en anfotericina B y 5-fluorocitocina, *Candida glabrata*, 100% en anfotericina B y 5-fluorocitocina, en otras *Candidas* es de 100% en anfotericina B, 5-fluorocitocina, ketoconazol y fluconazol; en hospitalización con respecto a *Candida albicans*, 100% en 5-fluorocitocina y 94% en anfotericina B, en *Candida glabrata*, 100% en anfotericina B y 5-fluorocitocina (92%), mientras que en otras *Candidas* es de 100% en anfotericina B y 5-fluorocitocina.

GRÁFICO N° 07

SENSIBILIDAD ANTIFÚNGICA EN FUNGITEST, SEGÚN EL TIPO DE CULTIVO, REALIZADO EN EL HOSPITAL DANIEL ALCIDES CARRIÓN – ESSALUD, TACNA – 2019

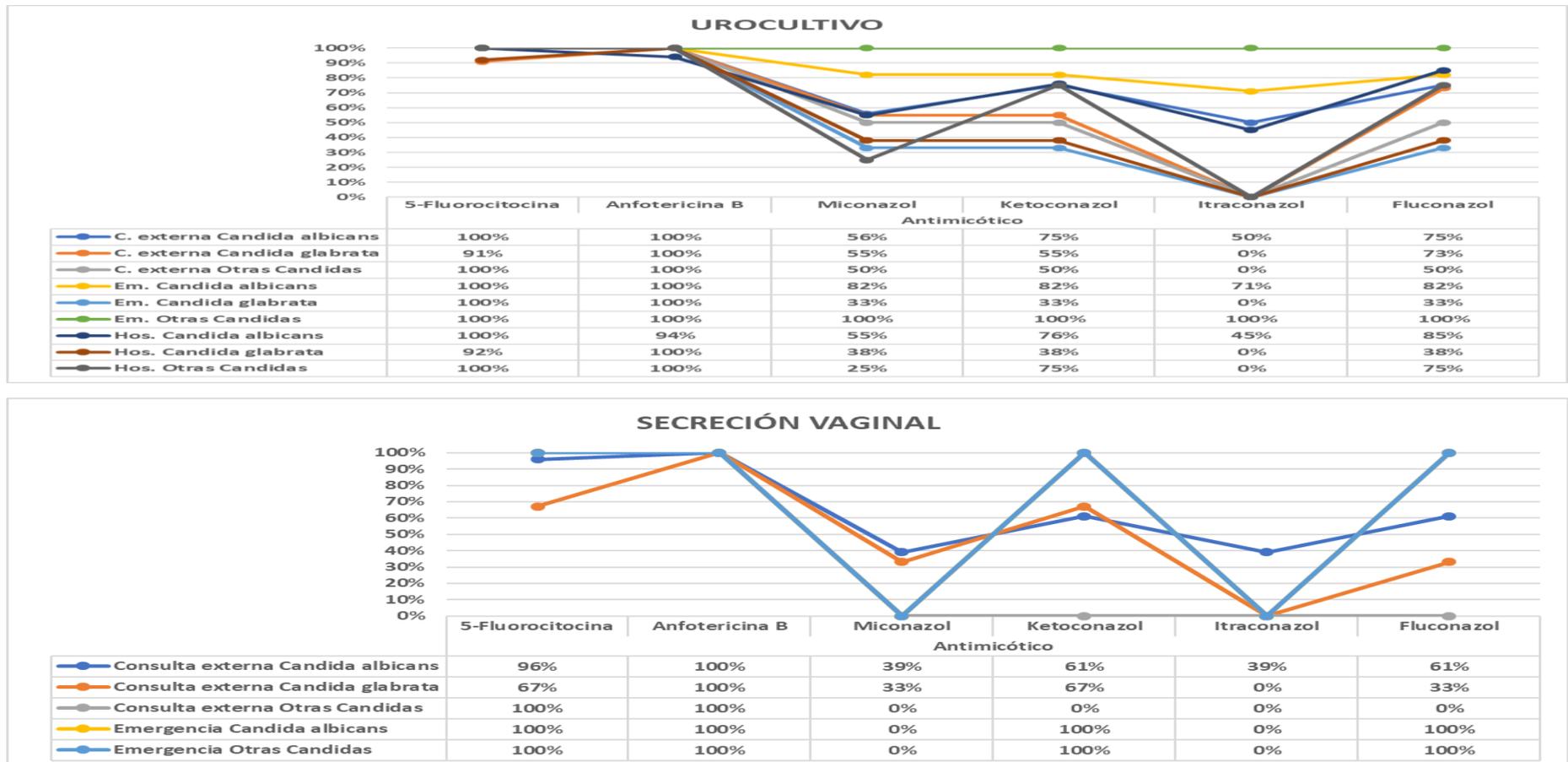


Fuente: Elaboración propia, microbiología del HDAC EsSalud Tacna

Gráfico N° 07, en la sensibilidad a los antifúngicos, en relación al tipo de cultivo; se observa en urocultivo, *Candida albicans*, 5-fluorocitocina (100%) y anfotericina B (97%), *Candida glabrata*, anfotericina B (100%) y 5-fluorocitocina (93%), en secreción vaginal, *Candida albicans*, anfotericina B (100%) y 5-fluorocitocina (96%) y en *Candida glabrata*, anfotericina B (100%).

GRÁFICO N° 08

SENSIBILIDAD ANTIFÚNGICA EN FUNGITEST, EN UROCULTIVO Y SECRECIÓN VAGINAL EN RELACIÓN A SU PROCEDENCIA, REALIZADOS EN EL HOSPITAL DANIEL ALCIDES CARRIÓN - ESSALUD, TACNA - 2019



Fuente: Elaboración propia, microbiología del HDAC EsSalud Tacna

Gráfico N° 08, con respecto al informe acumulado de la sensibilidad a los antifúngicos de patógenos micóticos en urocultivo y secreción vaginal, en relación a su procedencia, realizado en el Hospital Daniel Alcides Carrión-EsSalud, Tacna-2019; se observa: en urocultivo de consulta externa con respecto a *Candida albicans*, anfotericina B y 5-fluorocitocina (100%), *Candida glabrata*, anfotericina B (100%) y 5-fluorocitocina (91%), en otras *Candidas* es de 100% en anfotericina B y 5-fluorocitocina; en emergencia con respecto a *Candida albicans* y *Candida glabrata*, 100% en anfotericina B y 5-fluorocitocina, en otras *Candidas* es de 100% en anfotericina B, 5-fluorocitocina, miconazol, itroconazol, ketoconazol y fluconazol; en hospitalización con respecto a *Candida albicans*, 100% en 5-fluorocitocina y 94% en anfotericina B, en *Candida glabrata*, 100% en anfotericina B y 5-fluorocitocina (92%), mientras que en otras *Candidas* es de 100% en anfotericina B y 5-fluorocitocina; con respecto al cultivo de secreción vaginal, en consulta externa con respecto a *Candida albicans*, anfotericina B (100%) y 5-fluorocitocina (96%), *Candida glabrata*, anfotericina B con ketoconazol (67%), en otras *Candidas* es de 100% en anfotericina B y 5-fluorocitocina; en emergencia con respecto a *Candida albicans* y otras *Candidas*, 100% en anfotericina B, 5-fluorocitocina, ketoconazol y fluconazol.

## 6.2. Discusión

En el presente estudio se encontró un total de 132 aislamientos correspondientes a levaduras del género *Candida*, de los cuales, los urocultivos (78%) fueron los predominantes, seguido de las secreciones vaginales (22%). [tabla n°1]

Muñoz (3) encontró en su estudio de distribución anatómica que *Candida* constituyó un (46.7%) de las secreciones vaginales y el (10%) de los urocultivos aislados. La diferencia en aislamientos de *Candida* con respecto a nuestros resultados puede deberse a las condiciones de recolección de la muestra, ubicación geográfica o capacidad hospitalaria.

Con respecto a la frecuencia general de *Candidas*, encontramos a *Candida albicans* (68.2%) y *Candida glabrata* (25%) como especies más frecuentes, y como especies menos frecuentes a *Candida tropicalis* (4.5%), *Candida krusei* (1.5%) y *Candida stellatoidea* (0.8%). [tabla n°1]

De igual forma, Muñoz (3) encontró en su frecuencia general, en cultivos de secreción vaginal y urocultivos a *Candida albicans* (34.8%), *Candida tropicalis* (8.9%), *Candida krusei* (5.3%) y *Candida glabrata* (4.2%). La poca concordancia con nuestros resultados puede estar debido a que su investigación consideró varios sitios anatómicos, a diferencia del nuestro que sólo consideró cultivos de secreción vaginal y urocultivos; por lo tanto, su muestra se ve más diluida. Sin embargo, es concordante que *Candida albicans* sigue predominando en ambos estudios.

Nuestros resultados de frecuencia de *Candidas* en relación con su procedencia fueron predominantes en consulta externa (42.4%), en hospitalización (37.9%), y en emergencia (19.7%). [tabla n°1]

Sólo se encontraron dos antecedentes que abordaron la procedencia de sus aislamientos; tales como, Espíndola (20) encontró en UCI (31.1%), en emergencia (31.1%), y en dependencias clínicas médicas internas (19%)

de sus aislamientos; Rajeswari (15) encontró en UCI (63.8%) y en distintas especialidades (36.2%). Las diferencias pueden estar justificadas debido a la variabilidad de condiciones de ambos estudios, y no se encontró una concordancia entre los estudios revisados y el presente estudio.

La frecuencia de las *Candidas* con relación al tipo de cultivo, en urocultivo fue para *Candida albicans* (64.1%) y *Candida glabrata* (29.1%); en cultivo de secreción vaginal, *Candida albicans* (82.8%) y *Candida glabrata* (10.3%); En menor frecuencia, *Candida tropicalis*, *Candida krusei* y *Candida stellatoidea*, se encontraron en urocultivos (4.9%), (1%) y (1%), respectivamente; y en cultivos de secreción vaginal (3.4%), (3.4%), y (0%), respectivamente. [tabla n°2]

Barati (16) en su estudio encontró en sus prevalencias de urocultivos a *Candida albicans* (63%), *Candida tropicalis* (27%), *Candida glabrata* (2.2%), *Candida krusei* (2.2%). Por otro lado, Ccorahua (22) en su estudio encontró en cultivos de secreciones vaginales a *Candida albicans* (84.6%). En ambos la prevalencia de *Candida albicans* fue bastante acorde con la presente, al igual que *Candida krusei*. Sin embargo, *Candida glabrata* y *Candida tropicalis* no coincide con nuestros hallazgos.

Ghasemi (19) encontró la prevalencia de urocultivos a *Candida albicans* (74%) y *Candida glabrata* (26%). Mientras, Herreras (23) encontró en cultivos de secreción vaginal a *Candida albicans* (86.4%), *Candida glabrata* (9.1%), *Candida tropicalis* y *Candida krusei* (0.9%). De acuerdo con nuestros hallazgos, en urocultivos, *Candida albicans* y *Candida glabrata* fueron concordantes; en cultivos de secreción vaginal, *Candida albicans* y *Candida glabrata* fueron igualmente concordantes.

Otros estudios encontrados reportaron en menor proporción, concordancia con nuestra investigación. Maldonado (5) encontró en urocultivos a *Candida albicans* (50.4%), *Candida tropicalis* (24.4%) y *Candida glabrata* (6.8%); Por otro lado, Bitew (18) encontró en cultivos de secreción vaginal

a *Candida albicans* (58.8%), *Candida krusei* (17.2%), *Candida glabrata* (3.46%), y *Candida tropicalis* (2.3%). De igual forma, la razón de la discordancia puede deberse a la ubicación geográfica y a las condiciones en las que se llevó a cabo cada estudio.

En la presente investigación, la sensibilidad antifúngica a los patógenos micóticos encontró en *Candida albicans*, la sensibilidad a 5-fluorocitocina (99%), Anfotericina B (98%), fluconazol (77%); en *Candida glabrata*, a anfotericina B (100%), 5-fluorocitocina (91%), fluconazol (48%); en otras especies, a 5-fluorocitona y anfotericina (100%), ketoconazol y fluconazol (67%). El antimicótico más efectivo fue anfotericina B, seguido de 5-fluorocitocina, y en menor proporción fluconazol, ketoconazol, miconazol e itraconazol. [tabla n°5]

Los antecedentes encontrados que midieron la sensibilidad antifúngica de las especies de *Candida* reportaron: para fluconazol, los estudios de Rajeswari (15) un (61.7%), Ghaddar (17) un (90%), Espíndola (20) un (78.3%), Ccorahua (22) un (89.7%); para anfotericina B, los estudios de Rajeswari (15) un (93.6%), Ghaddar (17) un (97.5%), Espíndola (20) un (100%); para 5-fluorocitocina, en el estudio de Rajeswari (15) un (91.5%); y para itraconazol, en el estudio de Ghaddar (17) un (87.5%). De todas las sensibilidades, anfotericina B fue el antimicótico más efectivo en la mayoría de los antecedentes seguido por 5-fluorocitocina, resultados que coinciden con los nuestros.

En el presente estudio, la sensibilidad antifúngica con relación al tipo de cultivo encontró: en urocultivo, en *Candida albicans* sensibilidad a 5-fluorocitosina (100%), anfotericina B (97%), fluconazol (82%); en *Candida glabrata* sensibilidad a anfotericina B (100%), 5-fluorocitocina (93%); y en otras *Candidas*, sensibilidad a 5-fluorocitocina y anfotericina B (100%), ketoconazol y fluconazol (71%). Por otro lado, en cultivos de secreción vaginal, en *Candida albicans* sensible a anfotericina B (100%), 5-

fluorocitocina (96%), ketoconazol y fluconazol (63%); en *Candida glabrata* sensible a anfotericina B (100%), 5-fluorocitocina y ketoconazol (67%); y en otras *Candidas*, sensibilidad a 5-fluorocitocina y anfotericina B (100%). [gráfico n°7]

De nuestros resultados, se determina que los antifúngicos más efectivos para urocultivo fueron anfotericina B y 5-fluorocitocina; y para cultivos de secreción vaginal fue solo anfotericina B, ya que *Candida glabrata* presenta una sensibilidad reducida a los otros antimicóticos.

Se encontraron los siguientes antecedentes comparables que midieron la sensibilidad antifúngica con relación al tipo de cultivo: en urocultivos, Espíndola (20) encontró en *Candida albicans* sensibilidad a anfotericina B y fluconazol (100%), y en *Candida glabrata*, anfotericina B (100%); Barati (16) encontró en *Candida albicans* sensibilidad a anfotericina B (96%), fluconazol (90%) e itraconazol (77.82%), y en *Candida glabrata*, anfotericina B (100%); Ghasemi (19) encontró en *Candida albicans* sensibilidad a anfotericina B (100%), fluconazol (76.50%) e itraconazol (41.10%), y en *Candida glabrata*, anfotericina B (100%); Rajeswari (15) encontró en *Candida albicans* sensibilidad a 5-fluorocitocina (95.30%), anfotericina B (95.20%) y fluconazol (76.20%), en *Candida glabrata*, 5-fluorocitocina (100%) y en anfotericina B (87.50%). La semejanza que tuvieron estos antecedentes con relación a nuestros resultados fueron las siguientes: anfotericina B tuvo una concordancia buena entre 87-100% para todos los aislamientos; luego, 5-fluorocitocina tuvo una buena concordancia entre 93-100% en todos los aislamientos; en fluconazol se vio una concordancia mediana entre 70-100% en todos los aislamientos, excepto para *Candida glabrata* que vio su sensibilidad reducida en nuestros resultados; finalmente, itraconazol presenta una concordancia pobre entre 10-77% para todos los aislamientos. Por lo tanto, se determina que anfotericina B y 5-fluorocitocina se muestran como antimicóticos eficaces

para candiduria, al haber una sólida concordancia entre estos antecedentes y nuestro estudio.

En cultivos de secreción vaginal se encontraron los siguientes estudios comparables, Bitew (18) encontró en *Candida albicans* sensibilidad a fluconazol y 5-fluorocitocina (98%), en *Candida glabrata*, para fluconazol y 5-fluorocitocina (100%); Ccorahua (22) encontró en *Candida albicans* sensibilidad a fluconazol (96.90%); Perurena (21) encontró en *Candida albicans* sensibilidad a anfotericina B (100%), 5-fluorocitocina (93.75%), fluconazol e itraconazol (87.50%), en *Candida glabrata*, anfotericina B y 5-fluorocitocina (100%), fluconazol (80%) e itraconazol (20%); Herreras (23) encontró en *Candida albicans* sensibilidad a fluconazol (85.50%) y en *Candida glabrata*, para fluconazol (70%); Waikhom (14) encontró en *Candida albicans* sensibilidad a fluconazol (5.55%), y en *Candida glabrata*, para fluconazol (11.1%). La semejanza que tuvieron estos antecedentes con relación a nuestros resultados fueron las siguientes: anfotericina B tuvo una buena concordancia, entre 95-100% para todos los aislamientos; luego, 5-fluorocitocina presentó concordancia mediana entre 90-100% para todos los aislamientos, excepto para *Candida glabrata*, que vio su sensibilidad reducida en nuestros resultados; finalmente, fluconazol e itraconazol fueron más variables en nuestro y en otros estudios, por lo que la concordancia para estos dos azoles es pobre. Por lo tanto, se determina que anfotericina B se muestra como un antimicótico eficaz para candidiasis vulvovaginal, al existir una concordancia sólida entre estos antecedentes y nuestro estudio.

## CONCLUSIONES

1. En cultivo para hongos de orina y secreción vaginal, realizados en el Hospital Daniel Alcides Carrión - Essalud, Tacna – 2019, el patógeno micótico aislado con mayor frecuencia es *Candida albicans*, asimismo 5-fluorocitocina y anfotericina B mostraron mayor sensibilidad antimicótica.
2. El patógeno micótico aislado con mayor frecuencia en urocultivo y secreción vaginal es *Candida albicans*, con 64.1% y 82.8% respectivamente, mostrando mayor frecuencia en Secreción vaginal.
3. El patógeno micótico aislado con mayor frecuencia en los servicios de consulta externa, emergencia y hospitalización es *Candida albicans* con 69.6%, 69.2% y 66.0% respectivamente.
4. *Candida albicans* (70.8%) es el patógeno micótico aislado con mayor frecuencia en urocultivo del servicio de emergencia, y también es en cultivo de secreción vaginal del servicio de consulta externa (85.2%).
5. La sensibilidad a los antifúngicos muestra que: en consulta externa es anfotericina B el antimicótico recomendado para el tratamiento empírico; en emergencia es la anfotericina B y 5-fluorocitocina y en hospitalización es la 5-fluorocitocina.
6. La sensibilidad a los antifúngicos muestra que: en urocultivo es 5-fluorocitocina el antimicótico recomendado para el tratamiento empírico y en secreción vaginal es anfotericina B.
7. El porcentaje proporcional de sensibilidad a los antifúngicos muestra que: con respecto a urocultivo de en consulta externa y emergencia

es anfotericina B y 5-fluorocitocina el antimicótico recomendado para el tratamiento empírico, en hospitalización es 5-fluorocitocina; con respecto al cultivo de secreción vaginal de consulta externa es anfotericina B, en emergencia es anfotericina B, 5-fluorocitocina, ketoconazol y fluconazol.

## RECOMENDACIONES

- Los institutos que emiten normativas que permite estandarizar de forma consensuada los procesos en laboratorio clínico y de forma específica en laboratorio de microbiología (CLSI y EUCAST), recomiendan la realización anual del informe acumulado de la sensibilidad a los microorganismos patógenos, después de la búsqueda bibliográfica sobre antecedentes nacionales y regionales y luego de haber observado la escasa o nula publicación al respecto es que reiteramos la recomendación de la elaboración y publicación del informe de sensibilidad antifúngica en los laboratorios de microbiología donde tengan por función la realización de antifungigrama.
- La sensibilidad antifúngica en cultivo realizado en el Hospital Daniel Alcides Carrión-Essalud, Tacna-2019, muestra: en itraconazol, *Candida glabrata* (0%), otras *Candidas* (11%), asimismo miconazol muestra una sensibilidad igual o menor a 56%, lo cual demuestra una alta resistencia a los antimicóticos del tipo de los azoles, que además se muestra indistinto así sea que se trate por tipo de cultivo o procedencia, esto estaría demostrando un mal uso terapéutico con al menos estos tipos de antimicóticos, por lo tanto se recomienda el uso de terapia antimicótica empírica-específica que se sostenga en referencias con base en el método científico.
- La base de datos en lo referente al antifungigrama se basó a los resultados del fungitest, el cual solo permite evaluar la sensibilidad de 06 antifúngicos a 2 concentraciones distintas, el cual solo cubre a 3 tipos de antimicóticos (azoles, pirimidinas fluoradas y polienos) dejando de lado a antimicóticos de suma importancia como las alilaminas y lipopéptidos, siendo este último de uso sistémico, razón

por la cual se recomienda incluir en los estudios subsiguientes a los antimicóticos no testeados y considerados en el presente trabajo de investigación.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Cruz S, Díaz P, Mazón G, Arias D, Calderón M, Herrera A. Genoma de *Candida albicans* y resistencia a las drogas. *Salud UNINORTE*. 2017;33(3):438–450.
2. Arce Z, Viviana A, Silva V. Especies de *Candida* aisladas de muestra vaginal y orina de pacientes oncológicos del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), Lima, Perú. Genotipificación de *Candida albicans*. *Rev Cuerpo Méd Hosp Nac Almanzor Aguinaga Asenjo*. 2015;8(3):168–173.
3. Muñoz E, Chávez M. Distribución anatómica y susceptibilidad antifúngica de especies de *Candida* aislados de pacientes en tres hospitales de la ciudad de Trujillo, Perú. *Rev Cienc Tecnol*. 2017;13(3):69–78.
4. Miró M, Rodríguez E, Vigezzi C, Icely P, Gonzaga M, Riera F, et al. Candidiasis vulvovaginal: una antigua enfermedad con nuevos desafíos. *Rev Iberoam Micol*. 2017;34(2):65–71.
5. Maldonado I, Arechavala A, Guelfand L, Relloso S, Garbasz C. Infecciones urinarias nosocomiales por levaduras. Estudio multicéntrico de 14 hospitales de la red de micología de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires. *Rev Iberoam Micol*. 2016;33(2):104–109.
6. Maraki S, Mavromanolaki V, Stafylaki D, Nioti E, Hamilos G, Kasimati A. Epidemiology and antifungal susceptibility patterns of *Candida* isolates from Greek women with vulvovaginal candidiasis. *Mycoses*. 2019;62(8):692–697.

7. Universidad de Valparaiso de Chile. [Internet]. Chile. UVC Boletín Micológico [actualizado: 2019; 1 junio 2020]. Disponible en: [https://laboratoriomicologia.uv.cl/index.php?option=com\\_content&view=article&id=36&Itemid=1](https://laboratoriomicologia.uv.cl/index.php?option=com_content&view=article&id=36&Itemid=1)
8. Quintanilla C. Factores que intervienen en la concomitancia de candidiasis vaginal sintomática con infecciones urinarias bacterianas de repetición. [Tesis para optar el grado de doctor]. Salamanca: Universidad de Salamanca; 2016. Repositorio: <https://gredos.usal.es/handle/10366/132809>
9. Villalobos K, Vásquez K. Prevalencia y susceptibilidad a antifúngicos de *Candida no-albicans* aislada de pacientes de unidades críticas (UCI, UCIN). Hospital Regional Lambayeque. Febrero 2018 – Mayo 2019. [Tesis para optar el grado de licenciado]. Lambayeque: Universidad Nacional Pedro Ruiz Gallo; 2019. Repositorio: <http://repositorio.unprg.edu.pe/handle/UNPRG/5884>
10. Alastruey A, Melhem M, Bonfietti L, Rodriguez J. Susceptibility Test for Fungi: Clinical and Laboratorial Correlations in Medical Mycology. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2015;57(19):57–64.
11. Zurita S. Situación de la resistencia antifúngica de especies del género *Candida* en Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2018;35(1):126–131.
12. Uribarren T, Pineda J, Cortés A, Olivares L. Candidosis vaginal. Segunda parte: diagnóstico, tratamiento y situación de algunos países latinoamericanos. *Rev Médica Risaralda*. 2017;23(1):49–57.
13. Dirección Regional de Salud Tacna [Internet]. Tacna. Dirección Ejecutiva de Epidemiología. [actualizado: 2017; citado: 2 de julio de 2020]. Disponible en:

<http://www.diresatacna.gob.pe/nuevo/epideomologia.php?a=2019#thmain>

14. Waikhom S, Afeke I, Kwawu G, Mbroh H, Osei G, Louis B, et al. Prevalence of vulvovaginal candidiasis among pregnant women in the Ho municipality, Ghana: species identification and antifungal susceptibility of *Candida* isolates. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2020;20:266
15. Rajeswari M, Hanumanthappa A, Kalyani M, Vijayaraghavan R. Distribution and antifungal susceptibility profile of *Candida* species from candiduria cases at a tertiary care hospital. *Int J Res Pharm Sci*. 2018;9(3):700 - 705.
16. Barati M, Mirkalantari S, Ansari S, Salari S, Fattahi A. Determination of antimicrobial susceptibility pattern of *Candida* species isolated from patients with symptomatic candiduria. *J Res Med Sci*. 2019;24:35.
17. Ghaddar N, Anastasiadis E, Halimeh R, Ghaddar A, Dhar R, AlFouzan W, et al. Prevalence and antifungal susceptibility of *Candida albicans* causing vaginal discharge among pregnant women in Lebanon. *BMC Infect Dis*. 2020;20(1):32.
18. Bitew A, Abebaw Y. Vulvovaginal candidiasis: species distribution of *Candida* and their antifungal susceptibility pattern. *BMC Women's Health*. 2018;18(1):94.
19. Ghasemi R, Mahdi M, Lotfali E, Abolghasemi S, Ansari S. Candiduria: Prevalence, Identification of Isolated *Candida* Species and Trends in Antifungal Susceptibility in Hospitalized Patients. *Nov Biomed*. 2020;8(2):71–76.
20. Espíndola G, Oliveira M, Rodrigues M, Soussa R, Oliveira J, Ledesma C, et al. Identification and antifungal susceptibility of *Candida* species

isolated from the urine of patients in a university hospital in Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2017;59:e75.

21. Perurena M, Pérez Y, Fernández C, Martínez G, Illnait M. Susceptibilidad antifúngica de aislados vaginales de *Candida* spp. *Rev Cubana Med Trop*. 2016;68(3):248–254.
22. Oscco L. Sensibilidad antifúngica de especies de *Candida* aisladas de secreción vaginal de gestantes que acuden al Hospital Regional “Miguel Ángel Mariscal Llerena” Ayacucho 2014. [Tesis para optar el grado de licenciado]. Ayacucho. Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga; 2015. Repositorio: <http://repositorio.unsch.edu.pe/handle/UNSCH/972>
23. Herreras L. Resistencia a antifúngicos de elección de especies de *Candida* aisladas de pacientes con candidiasis vaginal, Ayacucho 2017. [Tesis para optar el grado de licenciado]. Ayacucho: Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga; 2018. Repositorio: <http://repositorio.unsch.edu.pe/handle/UNSCH/2843>
24. Jawetz, Melnick, Adelberg. *Microbiología médica*. 27a ed. México: Editorial Lange; 2016.
25. Ramirez R, Díaz J. *Microbiología clínica básica*. 1a ed. Perú: Editorial Jesús G. Bellido M.; 2017.
26. Gulati M, Nobile C. *Candida albicans* biofilms: development, regulation, and molecular mechanisms. *Microbes Infect*. 2016;18(5):310–321.
27. Muñoz del Valle G. *Candida glabrata*: un patógeno emergente. *Biociencias*. 2015;10(1):89–102.

28. Zuza-Alves D, Silva-Rocha W, Chaves G. An Update on *Candida tropicalis* Based on Basic and Clinical Approaches. *Front Microbiol.* 2017;8:1927.
29. Silva S, Negri M, Henriques M, Oliveira R, Williams D, Azeredo J. *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis* and *Candida tropicalis*: biology, epidemiology, pathogenicity and antifungal resistance. *FEMS Microbiol Rev.* 2012;36(2):288–305.
30. Jamiu A, Albertyn J, Sebolai O, Pohl C. Update on *Candida krusei*, a potential multidrug-resistant pathogen. *Med Mycol.* 2020;0(0):1-17.
31. López K, Dzul K, Lugo C, Arias J, Zavala J. Mecanismos de resistencia antifúngica de los azoles en *Candida albicans*. Una revisión. *Rev Bioméd.* 2016;27(3):127–136.
32. Castro C, García E, Martín E. Actualización de los métodos de estudio de sensibilidad in vitro a los antifúngicos. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2019;37(1):32–39.
33. Organización Mundial de la Salud [Internet]. Ginebra: OMS. [actualizado: 2020; citado: 4 de febrero de 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/topics/epidemiology/es/>
34. Bio Rad [Internet]. Estados Unidos: Bio Rad Laboratories. [actualizado: febrero de 2013; citado: 13 de febrero de 2020]. Disponible en: <https://www.diagnostics-biorad.com/wpcontent/uploads/2017/01/Fungitest.pdf>
35. Valencia B. Mecanismos de resistencia antifúngicos y nuevos antifúngicos en desarrollo. [Tesis para optar el grado de licenciado]. Madrid: Universidad Complutense de Madrid; 2018. Disponible en: <http://147.96.70.122/web/tfg/tfg/memoria/beatriz%20valencia%20torres.pdf>

36. Félix P. Evaluación biológica in vitro de compuestos derivados de azol sobre agentes fungicos. [Tesis para optar el grado de maestría]. Nuevo León: Universidad Autónoma de Nuevo León; 2019. Repositorio: <http://eprints.uanl.mx/18579/>

## ANEXOS

### ANEXO: 01

#### FICHA PARA RECOLECCIÓN DE DATOS

HOSPITAL “DANIEL ALCIDES CARRIÓN III” CALANA, TACNA, PERÚ

PERFIL EPIDEMIOLÓGICO		
TIPO DE CULTIVO	UROCULTIVO	
	CULTIVO DE SECRECIÓN VAGINAL	
ESPECIE IDENTIFICADA		
PROCEDENCIA		

PERFIL DE SUSCEPTIBILIDAD ANTIFÚNGICA			
ANTIFÚNGICO	SENSIBLE	INTERMEDIO	RESISTENTE

## ANEXO: 02



"Año de la universalización de la salud"

### NOTA N° 13 -CI-GRATA-EsSalud-2020

Tacna, 26 de Noviembre del 2020

Dr. Victor Quispe Montecinos  
Jefe de Patología Clínica  
Hospital III Daniel Alcides Carrión  
Red Asistencial Tacna

Asunto: **EVALUACIÓN DE PROYECTO**  
**"CARACTERIZACIÓN DEL ANTIFUNGIGRAMA EN UROCULTIVO Y**  
**CULTIVO DE SECRECIÓN VAGINAL REALIZADO EN EL HOSPITAL**  
**III "DANIEL ALCIDES CARRIÓN" – ESSALUD, TACNA – PERU, 2019"**

Ref: Directiva N° 025-GG-ESSALUD-2008  
Directiva N° 04 - IETSI - ESSALUD – 2016  
Resolución N° 027-IETSI-ESSALUD-2016  
Formato N° 01: Evaluación de Proyectos de Investigación

Es muy grato dirigirme a usted para saludarlo y a la vez manifestarle que con relación al documento de la referencia el Comité de Investigación de la Red Asistencial Tacna, luego de la revisión, ha considerado la autorización del Proyecto de Investigación del asunto de la referencia.

En tal sentido, solicito a usted brindarle las facilidades al investigador Damphier Alexander Guillen Castro, Bachiller de Tecnología Médica, a fin de que cumpla con el acopio de información del área correspondiente a dicha labor, así como garantice el envío de las conclusiones de dicha investigación a este Comité.

Cabe mencionar que esta evaluación está sujeta a las disposiciones contenidas en la normativa vigente de la Institución para investigación en Essalud (Directiva N° 025-GG-ESSALUD-2008, Directiva N° 04 - IETSI - ESSALUD – 2016, Resolución N° 027-IETSI-ESSALUD-2016)

Sin otro particular, agradezco la atención a la presente.

Atentamente,



MHZ/err.  
c.c. archivo  
adj. lo Indicad

[www.essalud.gob.pe](http://www.essalud.gob.pe)

Carretera a Calana Km 6.5  
Tacna – Perú  
Tel.: (052) 580280

**GERENCIA DE RED ASISTENCIAL TACNA**

**COMITÉ DE INVESTIGACION**

**DICTAMEN N° 13 - 2020**

En las Instalaciones de la Oficina de Capacitación de la Red Asistencial Tacna, el día 26 de Noviembre del 2020, se reunieron los miembros del Comité de Investigación, bajo la presidencia del Dr. Miguel Hueda Zavaleta, para evaluar el proyecto: **"CARACTERIZACIÓN DEL ANTIFUNGIGRAMA EN UROCULTIVO Y CULTIVO DE SECRECIÓN VAGINAL REALIZADO EN EL HOSPITAL III "DANIEL ALCIDES CARRIÓN" – ESSALUD, TACNA – PERÚ, 2019"** presentado por: Damphier Alexander Guillen Castro, bachiller de Tecnología Médica, luego de la evaluación correspondiente se pudo llegar a las siguientes conclusiones:

1. El proyecto es apto para su ejecución.
2. Essalud promueve la investigación según las líneas de investigación de la institución.
3. La aprobación está sujeta a la normativa vigente para investigaciones en Essalud (Directiva N° 025-GG-ESSALUD-2008, Directiva N° 04 - IETSI - ESSALUD – 2016, Resolución N° 027-IETSI-ESSALUD-2016)

Tacna 26 de Noviembre del 2020



GERENCIA DE RED ASISTENCIAL  
COMITÉ DE INVESTIGACION  
ESSALUD - TACNA

**FORMATO N° 01: EVALUACIÓN DE PROYECTOS DE INVESTIGACION**

TITULO: **"CARACTERIZACIÓN DEL ANTIFUNGIGRAMA EN UROCULTIVO Y CULTIVO DE SECRECIÓN VAGINAL REALIZADO EN EL HOSPITAL III "DANIEL ALCIDES CARRIÓN" – ESSALUD, TACNA – PERÚ, 2019"**

AUTOR: Damphier Alexander Guillen Castro

CONTENIDO DEL PROYECTO (50%)				
INDICADOR	%	DEFICIENTE	REGULAR	BUENO
Problema	10			
Marco Conceptual	5			
Objetivos	5			
Originalidad	7			
Metodología	6			
Actividades	5			
Presupuesto	4			
Coherencia	5			
Aspectos éticos	3			
IMPACTO DEL PROYECTO (40%)				
INDICADOR	%	DEFICIENTE	REGULAR	BUENO
Pertinencia	10			
Resultados esperados	9			
Impacto	9			
Formación del recurso humano	6			
Competitividad tecnológica	6			
GRUPOINVESTIGADOR (10%)				
INDICADOR	%	DEFICIENTE	REGULAR	BUENO
Investigadores	3			
Conformación y trayectoria	4			
Competencia	3			

**SUGERENCIAS:**

La evaluación está sujeta a las normas de investigación en Essalud (Directiva N° 025-GG-ESSALUD-2008, Directiva N° 04 - IETSI - ESSALUD – 2016, Resolución N° 027-IETSI-ESSALUD-2016).

Debe remitir 01 ejemplar de la investigación y 02 copias de CD al Comité de Investigación (OBLIGATORIO).

**CONCLUSION:**

El proyecto reúne las características para llevarse a ejecución. Aunque por la escasa experiencia del Investigador, se sugiere que el Tutor supervise los pasos para la obtención de la muestra y el informe final.

**EL PROYECTO ES APTO PARA SU EJECUCIÓN**

Tacna, 26 de Noviembre del 2020



www.essalud.gob.pe

Carretera a Calana Km 6.5  
Tacna – Perú  
Tel.: (052) 580280

**ANEXO 2:** Carta de aceptación para la realización de la investigación.

**DR. PAULO CESAR GORDILLA MAYDANA**  
Gerente de la Red Asistencial Tacna

De mi consideración:

El Jefe de Servicio de Patología Clínica y Anatomía Patológica del Hospital III Daniel Alcides Carrión de la Red Asistencial Tacna, donde se ejecutará el estudio titulado **“Caracterización del Antifungigrama en Urocultivo y Cultivo de Secreción Vaginal Realizado en el Hospital III ‘Daniel Alcides Carrión’ – Essalud, Tacna – Perú, 2019”**, cuyo investigador principal responsable es el Bach. T.M. Damphier Alexander Guillén Castro, tiene el agrado de dirigirse a usted para manifestarle mi visto bueno para que el proyecto señalado se ejecute en el Área de Microbiología del Servicio de Patología Clínica.

Este proyecto deberá contar además con la evaluación del Comité Institucional de Ética en Investigación y la aprobación correspondiente por su despacho antes de su ejecución.

Sin otro particular, quedo de Usted.

Atentamente,



Dr. VICTOR H. QUISPE MONTESINOS  
Jefe de Servicio de Patología Clínica y A.P.  
Hosp. III Daniel Alcides Carrión  
Red EsSalud - Tacna

---

Jefe del Servicio de Patología Clínica y  
Anatomía Patológica