



UNIVERSIDAD PERUANA  
**CAYETANO HEREDIA**

Facultad de  
**MEDICINA**

FACTORES ASOCIADOS A VULVOVAGINITIS POR *Candida albicans* RESISTENTE A FLUCONAZOL: ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES

FACTORS ASSOCIATED WITH VULVOVAGINITIS DUE TO FLUCONAZOLE-RESISTANT *Candida albicans*: CASE - CONTROL STUDY

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR POR EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD PROFESIONAL EN MEDICINA DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y TROPICALES

AUTOR

POOL KONRAD AGUILAR LEON

ASESOR

DALILA YOLINDA MARTINEZ MEDINA

LIMA – PERÚ

2024

# FACTORES ASOCIADOS A VULVOVAGINITIS POR *Candida albicans* RESISTENTE A FLUCONAZOL: ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES

## INFORME DE ORIGINALIDAD



## FUENTES PRIMARIAS

1	<a href="http://repositorio.upch.edu.pe">repositorio.upch.edu.pe</a> Fuente de Internet	5 %
2	<a href="http://ciencialatina.org">ciencialatina.org</a> Fuente de Internet	1 %
3	<a href="http://repositorio.unal.edu.co">repositorio.unal.edu.co</a> Fuente de Internet	1 %
4	<a href="http://www.medwave.cl">www.medwave.cl</a> Fuente de Internet	1 %
5	<a href="http://es.slideshare.net">es.slideshare.net</a> Fuente de Internet	1 %
6	<a href="http://www.scielo.br">www.scielo.br</a> Fuente de Internet	1 %
7	<a href="http://pesquisa.bvsalud.org">pesquisa.bvsalud.org</a> Fuente de Internet	1 %
8	<a href="http://repositorio.unsm.edu.pe">repositorio.unsm.edu.pe</a> Fuente de Internet	1 %

## 2. RESUMEN

Estudios de incidencia y prevalencia internacionales denotan una tendencia hacia el aumento de la resistencia a fluconazol en mujeres con vulvovaginitis por *Candida albicans*. El objetivo del estudio es determinar los factores asociados al desarrollo de vulvovaginitis por *Candida albicans* resistente a fluconazol en mujeres peruanas. Estudio observacional analítico, de tipo casos y controles. La población de estudio serán mujeres con resultado de cultivo positivo para *Candida albicans* más fungigrama en secreción vaginal e historia clínica registrada en la Clínica San Felipe durante los meses comprendidos entre enero 2021 y enero 2024. Los controles serán mujeres con resultado de cultivo positivo más fungigrama en secreción vaginal sensible a fluconazol y los casos, mujeres con diagnóstico microbiológico y resistencia a fluconazol. Se utilizará una ficha de recolección de datos para las variables de interés, la información se organizará en una base de datos y el análisis estadístico se realizará a través del programa estadístico STATA v. 14. Se realizará el análisis bivariado a través de la prueba de chi cuadrado para las variables cualitativas, y U-Mann-Whitney para las variables cuantitativas. El factor de asociación se evaluará con odds ratio e intervalos de confianza. Para el análisis multivariado se utilizará regresión logística incluyendo aquellas variables que tengan un valor  $p \geq 0.2$ ; y se definirá como asociación estadísticamente significativa aquel modelo que tenga un valor  $p < 0.05$ .

**Palabras: claves:** *Candida albicans*, candidiasis vulvovaginal, fluconazol

### 3. INTRODUCCIÓN

La candidiasis vulvovaginal denota la infección de la vagina por especies del hongo *Candida*, mayormente *Candida albicans*. Es la segunda causa de vaginitis, después de la vaginosis bacteriana, y se estima que el 75 % de las mujeres padecen al menos un episodio en su vida. La infección vaginal candidiásica es más frecuente en gestantes, mujeres expuestas a antibióticos y terapia de reemplazo hormonal. El diagnóstico se establece mediante microscopía directa y/o cultivo en presencia de signos y síntomas. Los antifúngicos de la clase azoles son el pilar de tratamiento inicial. El fluconazol es una droga fungistática que actúa inhibiendo la síntesis de ergosterol. **(1,2)**

En el Perú, la prevalencia de vulvovaginitis por *Candida albicans* fue del 28% en 120 mujeres atendidas en el consultorio externo de ginecología del Instituto Nacional Materno Perinatal. **(3)** Similar prevalencia (28,5%) fue encontrada en 3 hospitales públicos de la ciudad de Trujillo. **(4)**

Esta infección puede presentarse de manera recurrente, la cual se define como tres o más episodios de vaginitis candidiásica sintomática en 12 meses. **(2)** Una de las causas de esta recurrencia es la resistencia en *Candida albicans* al fluconazol, la cual se explica a través del desarrollo de mutaciones en los genes que codifican las enzimas diana del fármaco y el esteroil 14- $\alpha$ -desmetilasa, cambios en las vías biosintéticas de esteroides, sobreexpresión de ERG11 y la activación de bombas de eflujo que evitan su acumulación intracelular. **(5)** Para evaluar la susceptibilidad al fármaco se utilizan los puntos de corte clínicos de la Clinical & Laboratory Standards Institutes CLSI M27 - A4 donde las levaduras con CIM  $\geq 2$  mg/mL son definidas como sensibles a los azoles; siendo aislados con valores de  $\geq 4$  mg/mL

catalogados como susceptibles dosis dependientes y resistentes aquellas con valores de CIM  $\geq$  8 mg/mL. **(6)**

Sobre el desarrollo de resistencia, un estudio observacional americano en 25 mujeres con vaginitis por *Candida albicans* resistente al fluconazol entre los años 2000 a 2010 identificaron como factores predisponentes a la edad, el consumo de fluconazol en cursos cortos empíricos en los últimos 6 meses y la recurrencia de infecciones. **(7)** Similar hallazgo fue reportado en un estudio iraní en 43 mujeres con infección recurrente entre 2018 y 2019. En total, el 25,5% de los casos (11/43) se presentaron en aislados de *Candida albicans* resistentes a fluconazol. **(8)**

Estudios de prevalencia internacionales describen una tendencia hacia el aumento de la resistencia. En Estados Unidos, en un estudio observacional entre los años 2012 a 2021 se reportó un aumento significativo en el año 2021 en la detección de cepas resistentes con respecto a los años previos (35%). **(9)** En Turquía, la resistencia identificada fue de 21.3% **(10)** en 47 aislados recolectados entre el 2017 y el 2019. **(10)** En Argentina, la resistencia estimada fue del 45,4% entre los años 2011 a 2017, un aumento exponencial comparado al 6,6% identificado entre los años 1996 a 2000. **(11)**

En el país, los estudios de resistencia son escasos y principalmente descriptivos *in - vitro*; denotando resultados dispares. En Ayacucho, el 10,5 % de aislamientos positivos a *Candida albicans* en secreciones vaginales fueron resistentes al fluconazol. **(12)** En Lima, dos estudios reportaron 8.7% y 58% de resistencia en 150 y 50 aislamientos, respectivamente. **(13,14)**

El propósito del estudio es determinar los factores asociados al desarrollo de vulvovaginitis por *Candida albicans* resistente a fluconazol en mujeres sintomáticas peruanas, ante la escasa literatura nacional en el tema, alta frecuencia de la infección en nuestra población y la creciente problemática del aumento de la resistencia a un antifúngico económico, seguro y de frecuente prescripción.

#### **4. OBJETIVOS**

##### **Objetivo general**

- Determinar los factores asociados al desarrollo de vulvovaginitis por *Candida albicans* resistente a fluconazol.

##### **Objetivos específicos**

- Describir la prevalencia de vulvovaginitis por *Candida albicans*
- Describir la prevalencia de vulvovaginitis por *Candida albicans* resistente a fluconazol.
- Determinar la fuerza de asociación de los factores de riesgo asociados al desarrollo de vulvovaginitis por *Candida albicans* resistente a fluconazol, como edad, exposición previa al fluconazol y el desarrollo de infección recurrente por *Candida sp* y el desarrollo de nueva infección resistente a fluconazol.

#### **5. MATERIAL Y MÉTODO**

##### **a. Diseño de estudio**

Estudio observacional analítico, de tipo casos y controles.

### **b. Población de estudio**

Mujeres con resultado de cultivo positivo para *Candida albicans* en secreción vaginal más fungigrama e historia clínica registrada en la Clínica San Felipe durante los meses comprendidos entre enero 2021 y enero 2024.

### **Criterios de inclusión**

Mujeres con edades iguales o mayores a 18 años, con resultado de cultivo positivo para *Candida albicans* en secreción vaginal más fungigrama e historia clínica registrada.

### **Criterios de exclusión**

Mujeres gestantes, con hemorragia vulvovaginal, con información registrada incompleta.

### **c. Muestra**

Controles: Mujeres con resultado de cultivo positivo para *Candida albicans* en secreción vaginal más fungigrama sensible a fluconazol.

Casos: Mujeres con resultado de cultivo positivo para *Candida albicans* en secreción vaginal más fungigrama resistente a fluconazol.

### **Tamaño muestral**

La muestra se calculó a través del programa Epi Info™ 7.2.6.0. (ver anexo 1); asimilando como referencia un estudio previo realizado en Bolivia sobre factores de riesgo asociados al desarrollo de vulvovaginitis por *Candida sp.* resistente a fluconazol donde el principal factor identificado fue el aislamiento de especies de *Candida no albicans*. **(15)** Dicho estudio reportó 3/8 (37.5%) cepas de *Candida albicans* con resistencia a fluconazol y 5/8 (62.5%) cepas de *Candida sp.* con resistencia, identificando una razón de prevalencia de 8.05 a favor de la

identificación de cepas no albicans como factor de riesgo para desarrollo de resistencia. Con un intervalo de confianza de 95%, una potencia de 80%, una razón de controles por caso de 1:1 y un OR de 2, la muestra calculada fue de 290 mujeres con vulvovaginitis por *Candida albicans* (145 casos y 145 controles), tomando el valor dado según Fleiss con corrección de continuidad.

### Muestreo

Aleatorio estratificado.

#### d. Definición operacional

Variable	Tipo	Definición operacional	Indicadores	Categorías de medición	Escala de medición
Vulvovaginitis por <i>Candida albicans</i> resistente a fluconazol	Dependiente	<i>Candida albicans</i> resistente a fluconazol en secreción vaginal de mujer sintomática	Cultivo e fungigrama positivo	Sensible	Ordinal
				Sensible dosis dependiente	
				Resistente	
Exposición previa a	Independiente	6 meses previos (*)	Registro en historia	Si	Nominal



fluconazol			clínica	No	
Infección recurrente	Independiente	4 o más episodios por año	Registro en historia clínica	Si	Nominal
				No	
Edad	Independiente	Número de años vividos	Registro en historia clínica	Años	Ordinal

\*Punto de corte según estudio Fluconazole-Resistant *Candida albicans* Vulvovaginitis (7)

**e. Procedimientos y técnicas**

Previa revisión del protocolo y aprobación por comité de ética institucional, se revisará el registro de cultivos de secreción vaginal con el fin de identificar y organizar los resultados positivos para *Candida albicans* que cuenten con fungigrama con intervalo de fechas entre enero 2021 y enero 2024, para identificar los posibles casos y controles. Posteriormente, se revisarán las historias clínicas electrónicas de aquellas mujeres con diagnóstico microbiológico positivo que cumplan los criterios de selección y se aplicará la ficha de recolección de datos (ver anexo 2) preparada para el presente estudio que busca identificar los factores de riesgo, para su subsecuente análisis.

**f. Aspectos éticos**

El protocolo ha sido desarrollado bajo los lineamientos de la declaración de Helsinki y será presentado al comité de ética institucional de la Universidad Peruana Cayetano Heredia para su revisión y posterior aprobación previo a la ejecución. Al

tratarse de un estudio retrospectivo, mediante la revisión de historias clínicas cuyo identificador será el número de historia, no se requerirá consentimiento informado. La información será registrada en un formulario de manera anónima bajo código numérico para mantener la confidencialidad del análisis de cada paciente. La base de datos para la organización y análisis de los resultados estará protegida y encriptada en la computadora del autor y sólo este tendrá acceso a ella y la asesora del estudio. No existen daños potenciales hacia los participantes, ya que solo se hará uso de información previamente registrada.

#### **g. Análisis de datos**

La información recolectada se organizará en una base de datos utilizando el programa Microsoft Excel®. El análisis se realizará a través del programa estadístico STATA v. 14. La estadística descriptiva incluirá medidas de tendencia central y frecuencias para describir las variables independientes. Sobre la estadística analítica, se realizará el análisis bivariado a través de chi cuadrado para las variables cualitativas, y pruebas no paramétricas como U-Mann-Whitney para las variables cuantitativas. El factor de asociación se evaluará con odds ratio (OR) e intervalos de confianza. Para el análisis multivariado se utilizará regresión logística, incluyendo aquellas variables que tengan un valor  $p \geq 0.2$ , para evitar que haya multicolinealidad, y se definirá como asociación estadísticamente significativa aquel modelo que tenga un valor  $p < 0.05$ .

## **6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Marnach ML, Wygant JN, Casey PM. Evaluation and Management of Vaginitis. *Mayo Clin Proc.* 2022 Feb;97(2):347-358.
2. Nyirjesy P, Brookhart C, Lazenby G, Schwebke J, Sobel JD. Vulvovaginal Candidiasis: A Review of the Evidence for the 2021 Centers for Disease Control

- and Prevention of Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines. *Clinical Infectious Diseases* [Internet]. 2022 Apr 16;74:S162–8.
3. Guimarrea, Nathaly Lisseth Barraza, et al. Características clínicas de vulvovaginitis por *Candida albicans* en mujeres en edad reproductiva. *Revista Peruana de Investigación Materno Perinatal*. 2019. 8(1):8-12.
  4. 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. *Revista CIENCIA Y TECNOLOGÍA*. 2018. 13(3), 69-78.
  5. Rigo GV, Tasca T. Vaginitis: Review on Drug Resistance. *Current drug targets* [Internet]. 2020;21(16):1672–86.
  6. CLSI. Performance Standards for Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts. 3rd ed. CLSI supplement M27M44S. Clinical and Laboratory Standards Institute; 2022.
  7. Marchaim D, Lemanek L, Bheemreddy S, Kaye KS, Sobel JD. Fluconazole-resistant *Candida albicans* vulvovaginitis. *Obstet Gynecol*. 2012 Dec;120(6):1407-14.
  8. Arastehfar A, Kargar ML, Mohammadi SR, Roudbary M, Ghods N, Haghighi L, et al. A High Rate of Recurrent Vulvovaginal Candidiasis and Therapeutic Failure of Azole Derivatives Among Iranian Women. *Frontiers in microbiology* [Internet]. 2021 Apr 28;12:655069.
  9. Sobel JD. Resistance to Fluconazole of *Candida albicans* in Vaginal Isolates: a 10-Year Study in a Clinical Referral Center. *Antimicrobial agents and chemotherapy* [Internet]. 2023 May 17;67(5):e0018123.
  10. Hösükoğlu Fadile Gaye1, Ekşi Fahriye, Erinmez Mehmet1, Uğur Mete Gürol. An Epidemiologic Analysis of Vulvovaginal Candidiasis and Antifungal Susceptibilities. *Infectious Microbes & Diseases*. 2022 Sep;4(3):p 131-136.
  11. Córdoba S, Taverna C, Vivot W, et al. Emergence of Resistance to Fluconazole in *Candida albicans* Isolated From Vaginal Discharge. *Curr Fungal Infect Rep*. 2018. 12: 155–160.
  12. Herreras L, López V. Perfil de resistencia antifúngica en el tratamiento de candidiasis vaginal: Un diagnóstico de agentes etiológicos. *Rev haban cienc méd* [Internet]. 2022 Abr; 21(2): e4241.
  13. Chanco R, Vega J. Susceptibilidad a fluconazol y voriconazol en cepas del género *Candida*, aisladas en secreción vaginal de pacientes en edad reproductiva atendidos en un policlínico categoría I-3, Lima. 2020.
  14. Bullón F. Perfil de sensibilidad antifúngica en *Candida* sp. aislada de secreciones vaginales de pacientes ambulatorios de una clínica privada de Lima, junio 2019. 2022.
  15. Gómez V. Factores de riesgo asociados a la resistencia de *Cándida* spp. a fluconazol aislada de pacientes con candidiasis vaginal que asisten al seguro social universitario de Potosí de Julio a Diciembre 2013. MS thesis. Sucre: Universidad Andina Simón Bolívar, Sede Central Sucre. 2014.

## 7. CRONOGRAMA Y PRESUPUESTO

ACTIVIDADES	PERIODO											
	SETIEMBRE				OCTUBRE				NOVIEMBRE			
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
Búsqueda bibliográfica	■											
Diseño de protocolo		■	■									
Presentación a comité de ética				■	■							
Recolección de información						■	■					
Procesamiento y análisis							■	■				
Redacción de informe final									■	■	■	
Publicación de trabajo												■

De tipo autofinanciado.

<b>MATERIALES DE ESCRITORIO</b>			
<b>Detalle</b>	<b>Cantidad</b>	<b>Valor (S/.)</b>	<b>Total (S/.)</b>
Útiles para escritorio	1	S/. 308.00	S/. 308.00
Papel A4	2	S/. 12.00	S/. 24.00
Tinta de impresión	1	S/. 52.00	S/. 52.00

USB	1	S/. 43.00	S/. 43.00
<b>Sub Total</b>			<b>S/. 427.00</b>
<b>OTROS</b>			
<b>Detalle</b>	<b>Cantidad</b>	<b>Valor (S/.)</b>	<b>Total (S/.)</b>
Transporte		S/. 90.00	S/. 90.00
Refrigerio		S/. 65.00	S/. 65.00
<b>Sub Total</b>			<b>S/. 155.00</b>
<b>TOTAL</b>			<b>S/. 582</b>

## 8. ANEXOS

### ANEXO 1: CÁLCULO DE TAMAÑO MUESTRAL

Para el cálculo del tamaño de muestra se utilizó el programa Epi Info™ 7.2.6.0.; asimilando como referencia el estudio “Factores de riesgo asociados a la resistencia de *Candida sp.* a fluconazol aislada de pacientes con candidiasis vaginal que asisten al seguro social universitario de Potosí de Julio a Diciembre 2013” (15). Se utilizó el valor dado según Fleiss con corrección de continuidad.

StatCalc - Sample Size and Power

Unmatched Case-Control Study (Comparison of ILL and NOT ILL)

Two-sided confidence level: 95%

Power: 80%

Ratio of controls to cases: 1

Percent of controls exposed: 37.5%

Odds ratio: 2

Percent of cases with exposure: 54.5%

	Kelsey	Fleiss	Fleiss w/ CC
Cases	135	134	145
Controls	135	134	145
Total	270	268	290

## ANEXO 2: FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

### “FACTORES ASOCIADOS A VULVOVAGINITIS POR *Candida albicans* RESISTENTE A FLUCONAZOL: ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES”

#### I. Datos generales:

Código de identificación: \_\_\_\_\_

Historia clínica: \_\_\_\_\_

Edad: \_\_\_\_\_ años

#### II. Anamnesis y cuadro clínico

Fecha de atención: \_\_\_\_\_

Consumo de fluconazol en los últimos 6 meses: SI \_\_\_ NO \_\_\_

Nº de episodio de vulvovaginitis: \_\_\_\_\_

Infección recurrente: SI \_\_\_ NO \_\_\_

#### III. Diagnóstico microbiológico y resistencia a *Candida albicans*

Fecha de resultado: \_\_\_\_\_

Valor MIC: \_\_\_\_\_

Resistente: SI \_\_\_ NO \_\_\_

#### IV. Tratamiento

Fármaco, duración y posología: \_\_\_\_\_