

615.329  
AG398  
1975  
F.ec.QQ.

BIBLIOTECA CENTRAL  
INVENTARIO: 101051

Ej. 1. UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR

FACULTAD DE FARMACIA

**OVULOS COMPRIMIDOS CON ANTIBIOTICO No. 59  
CONTRA LA CANDIDIASIS VAGINAL**

T E S I S

PRESENTADA POR

**JOSE ROBERTO APARICIO SOSA**

PREVIA A LA OPCION DEL TITULO DE

LICENCIADO

EN

**QUIMICA - FARMACEUTICA**

DICIEMBRE DE 1975



DEDICATORIA

A DIOS TODO PODEROSO.

A mi hija, María Guadalupe.

A mi esposa, con todo cariño.

A mis padres con eterno agradecimiento.

A mis familiares.

## AGRADECIMIENTO

Deseo hacer mis más sinceros agradecimientos a los Doctores:

Dra. Concepción Lemus de Bendix.

Dr. Mauricio Lara Ortíz.

Dr. Candelario Sosa Montiel.

Por su valiosa asesoría para llevar a cabo el presente trabajo.

## I N D I C E

	Página
I.	Introducción 1
II.	Candidiasis Agente Causal 2
III.	Materiales y Métodos:
	a) Procedimiento obtención sustancia antibiotica Hongo N°59 9
	b) Preparación Óvulos Vagi- nales. Con antibiotico Hongo N°59 10
	c) Pacientes sometidos a- tratamiento. Con antibio- tico Hongo N°59 11
	d) Exámenes de Laboratorio elaborados a pacientes in- fectados con Candida albi- cans. 12
	e) Esquema de tratamiento. Con óvulos comprimidos con antibiotico Hongo N°59 13
IV.	Resultados obtenidos con óvulos comprimidos con antibiotico Hon- go N°59 14
V.	Discución y Conculusiones 21
VI.	Resumen 22
VII.	Bibliografía 23

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR

R E C T O R

D R. C A R L O S A L F A R O C A S T I L L O

S E C R E T A R I O

D R. M A N U E L A T I L I O H A S B U N

\*\*\*\*\*

F A C U L T A D D E F A R M A C I A

D E C A N O

D R. A M I L C A R A V E N D A Ñ O Y O R T I Z

S E C R E T A R I O

D R A. M A R I A G L A D Y S D E M E N A G U E R R E R O

## "INTRODUCCION"

La ciencia médica describe la "VAGINITIS" como la inflamación de la mucosa vaginal, generalmente causada por bacterias, protozoarios u hongos. Se observa la formación de un exudado vaginal o leucorrea y frecuentemente hay compromiso vulvar con prurito y escozor genital.

Muchos pacientes tratan de aliviarse con el uso de desodorantes y duchas vaginales, las cuales solamente logran una curación sintomática. Además algunos pacientes complican más el problema no usando los medicamentos en la forma adecuada y suspendiendo el tratamiento al comenzar a desaparecer los síntomas, apareciendo nuevamente la infección con el transcurso de los días.

La "VAGINITIS" es causada por muchos organismos. Los tres tipos más comunes de infecciones vaginales son:

- A. - CANDIDIASIS (antes llamada monilíasis): una infestación micótica causada por "Candida albicans".
- B. - VAGINITIS INESPECIFICA: Infestación bacteriana causada por Hemophilus vaginalis.
- C. - TRICOMONIASIS: Infección causada por una forma de protozoarios llamado Trichomonas vaginalis.

## "CANDIDIASIS"

La "CANDIDIASIS" causada por especies de Candida, generalmente Candida albicans, es una infestación aguda o subaguda en la cual el hongo puede producir lesiones en la boca, vagina, piel uñas, bronquios o pulmones, y ocasionalmente sépticemia, endocarditis o meningitis. Antiguamente se conocía con el nombre de "moniliasis". La "CANDIDIASIS" tiene una distribución universal, pero el hongo puede encontrarse con tal frecuencia en individuos sanos, y en tal variedad de formas clínicas que es imposible obtener datos exactos respecto a la distribución geográfica de la enfermedad.

Se pueden aislar cepas patógenas de Candida albicans en: 1) piel normal, 2) mucosa bucal y vaginal normales, y 3) en las materias fecales de los individuos sanos, lo que evidencia que la mayor parte de infestaciones tienen origen "endógeno", y la determinación de la fuente de infestación constituye problema tan difícil como el caso de infecciones por Staphylococcus aureus. En ocasiones, la infestación es contagiosa y en circunstancias especiales ocurren auténticas epidemias.

Entre los principales factores predisponentes a la infestación por Candida albicans se encuentran los siguientes: diabetes mellitus, el embarazo, uso de anticonceptivos hormonales y uso de antibióticos de amplio espectro. La "CANDIDIASIS" se caracteriza principalmente por prurito y escozor vulvovaginal: la vulva se enrojece y se hincha y la micción se acompaña de disuria, el exudado vaginal adquiere un aspecto caseoso de color blanco que

puede observarse saliendo a través del introito. La "CANDIDIASIS" se presenta más frecuentemente en aquellos sujetos que presentan defensas bajas en los tejidos afectados. Y esto dependerá de tales factores como el nivel ácido-alcalino y de glicógeno (azúcar) del fluido vaginal y cualquier cambio de revestimiento celular de la vagina durante la menstruación.

Hace unos años esta afección se diagnosticaba principalmente en las mujeres diabéticas o embarazadas; ahora con el uso generalizado de antibióticos se registró un notable aumento de los casos de candidiasis.

Los antibióticos no solo atacan las bacterias patógenas, como por ejemplo el estreptococo, sino que además eliminan muchos gérmenes inofensivos y algunas bacterias beneficiosas que ayudan en el proceso de controlar la cuenta microorgánica. El resultado es que al hongo se le abrió un campo libre para la rápida multiplicación.

El creciente uso del tapón menstrual puede ser un factor contribuyente, ya que es capaz de transmitir los microorganismos de la vulva a la vagina y, además de impedir el drenaje de exudados vaginales.

Las modas femeninas contemporáneas, también juegan un papel importante: los materiales sintéticos no absorben adecuadamente las secreciones corporales, lo que crea las condiciones óptimas para la multiplicación de los microorganismos en la zona calurosa y húmeda del área genital. Por otro lado, si los detergentes de lavar no se escurren debidamente, son capaces de provocar irritaciones y favorecer el desarrollo de la infección.

Otra causa de infestación es el uso de anticonceptivos hormonales, ya que este crea un estado hormonal que modifica la mucosa de la vagina, aumentando el contenido



glucogénico de la célula, modificándose con esto la concentración iónica dando un resultado alcalino, favoreciendo de esta manera la "candidiasis".

"AGENTE CAUSAL"

Candida albicans es un hongo levaduriforme oval y gemante que produce pseudomicelio tanto en los cultivos como en los tejidos y los exudados. Es miembro de la flora normal de las mucosas de los tractos respiratorios, gastrointestinal y genital femenino.

En frotis hechos a partir de exudados, Candida aparece como una levadura grampositiva oval y gemante, que mide de 2 a 3 x 4 a 6 u, y también en forma de células alargadas formando hifas grampositivas. En medio de Sabouraud glucosado incubado a la temperatura del laboratorio se desarrollan colonias blandas, color crema, que tiene olor a levadura.

El crecimiento superficial esta formado por células ovales y gemantes, en tanto que el crecimiento sumergido esta formado por pseudomicelio, el cual esta compuesto por células largas adheridas unas a otras. Candida albicans en agar harina de maíz convierte la célula terminales de las pseudohifas en esporas inactivas, redondas de pared gruesa llamadas "clamidosporas", y se supone que propician la resistencia del hongo en condiciones ambientales desfavorables, y cuando dichas condiciones mejoran germinan por uno o más tubos germinales, y producen un nuevo crecimiento.

Candida albicans fermenta la glucosa y la maltosa, produciendo tanto ácido como gas; produce ácido de la sacarosa, no ataca a la lactosa; la fermentación de carbohidratos junto con las características colonias cremosas en Agar Sabouraud, las colonias de tamaño medio y de color gris mate en Agar - Sangre y la formación de micelio ramificado de tipo arbóreo con clamidosporas en harina de maíz diferencia a Candida albicans de otras especies de Candida, las cuales ocasional

mente forman también parte de la flora humana normal, pero rara vez están relacionadas con un proceso patológico.

La incidencia de Candida albicans en nuestro país durante el año de 1974, según datos recopilados en la Dirección de Estadísticas del Ministerio de Salud Pública es la siguiente

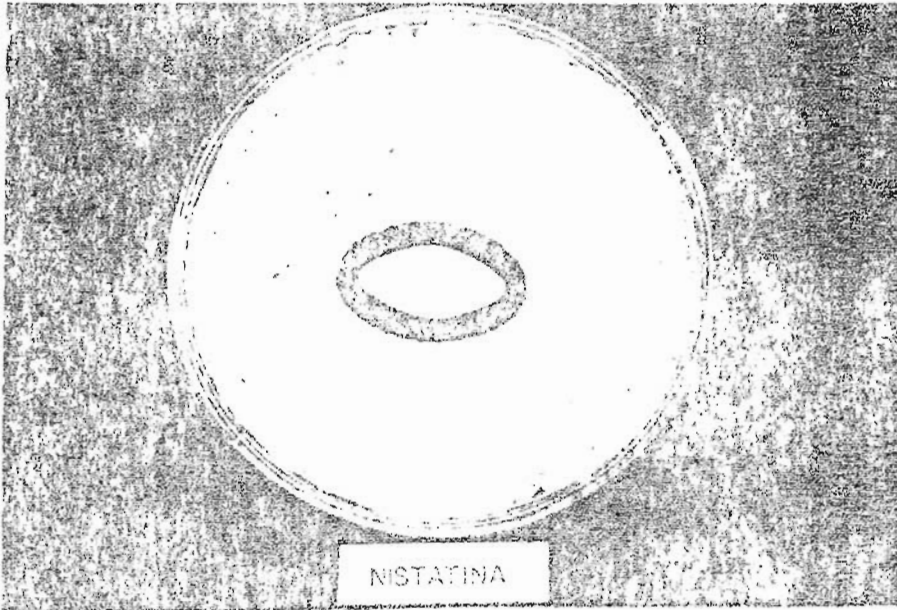
Zona Metropolitana.....	2,772
Zona Central.....	276
Zona Paracentral.....	180
Zonas Marginales.....	72
Zona Occidental.....	492
Zona Oriental.....	804
TOTAL.....	4,996

Carter, Jones y colaboradores en clínicas de ginecología y obstetricia ensayaron "NISTATINA Y ANFOTERICINA B" en el tratamiento de la vaginitis por Candida albicans. Sus resultados fueron tan satisfactorios como los obtenidos durante los diez últimos años con "GEL DE PROPION". Esta sustancia fue utilizada por Alter y sus colaboradores en 1947; se trata de una jalea simple con una base de bentonita que contiene calcio y propionato de sodio. El tratamiento proporciona alivio inmediato y curación en 80 por 100 de mujeres no grávidas. Ocurren recaídas después de este tipo de tratamiento y también después de administración de "NISTATINA Y ANFOTERICINA B".

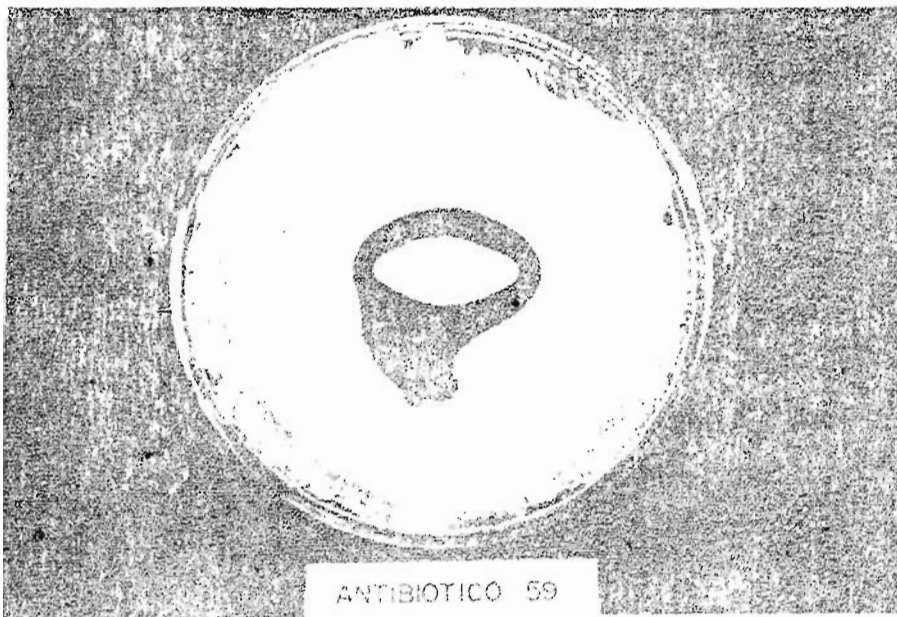
Los pacientes que recaen que presentan sensibilidad manifiesta a una vacuna autógena o de depósito preparada con Candida podría mejorar después de hipersensibilización. Actualmente el tratamiento de esta infección es a base generalmente de "NISTATINA", compuesto antibiótico antifúngico contra una amplia variedad de levaduras y hongos levaduriformes.

ANTIBIOTICO HONGO N° 59

Habiéndose aislado en los laboratorios de la Facultad de Química y Farmacia por la Dra. Concepción Lemus de Bendix una sustancia antibiótica, de una muestra de tierra de la Ciudad de Nejapa, Departamento de San Salvador, contra Candida albicans y realizando pruebas IN-VITRO e IN VIVO en animales de experimentación, se concluyó que era un compuesto eficaz en la "candidiasis" y siendo la "vaginitis candidiasica" una infestación con gran incidencia en nuestra población debido al amplio uso de anticonceptivos orales y antibióticos, el presente trabajo lo dirigimos con el objetivo de determinar la eficacia del "HONGO" N° 59 en seres humanos.



PRUEBA IN-VITRO NISTATINA



PRUEBA IN-VITRO ANTIBIOTICO HONGO N° 59

PROCEDIMIENTO OBTENCION DE LA SUSTANCIA ANTIBIOTICA HONGO  
N° 59

Se tomó una cepa del "HONGO N° 59", sembrándose en frascos de Roux en un medio de Sabouroud Dextrosa Agar. El método de siembra que se utilizó fue suspender el "HONGO N° 59" en 10 cc. de agua estéril, luego con una pipeta estéril se colocan 2 cc. de la suspensión sobre cada frasco de Roux conteniendo el medio de Sabouroud Dextrosa Agar, extendiéndose el líquido uniformemente en todo el frasco, el cual se siembra a temperatura ambiente y en la oscuridad por un término de 15 días.

Luego de haber sido sembrado se recoge el crecimiento con alcohol etílico vertiéndolo sobre el cultivo. Con una asa de platino doblada en ángulo de 90°, se separa el hongo del medio de Sabouroud Dextrosa Agar, el cual se pasa a un balón conteniendo perlas de vidrio. Se agrega una cantidad de alcohol etílico y se homogeniza en un agitador mecánico por un término de 12 horas. Se filtra a través de papel filtro para separar la sustancia antibiótica.

El líquido filtrado es de color ambar oscuro el cual tiene un pH de 6.5 a 6.9.

El filtrado se deseca en una estufa a una temperatura que no sobrepasa de los 25°C, hasta obtener una concentración del 20% de volumen para luego proceder a la elaboración de los óvulos.

PREPARACION DE LOS OVULOS VAGINALES, CON ANTIBIOTICOS HONGO  
N° 59

FORMULA OVULOS VAGINALES:

Antibiotico Hongo N°59.....	3.0%
Lactosa.....	89.0%
Almidón.....	5.0%
Acido esteárico.....	3.0%
Carboximetilcelulosa.....	0.04%
Agua.....	c.s.p. empast
Timerosal.....	0.01%

la preparación de los óvulos vaginales se efectuó de la manera más delicada empastando con carboximetilcelulosa, sustancia que no permite proliferación de cepas.

Se granula y se seca a una temperatura no mayor de 25°C para tener la seguridad que la temperatura no disminuya la potencia del antibiótico.

Las sustancias que actúan como desintegrantes se balancearon de tal manera que producen una absorción más rápida que con otros óvulos de su especie.

El tiempo de desintegración de los óvulos vaginales es de 6 minutos, habiéndose utilizado para dicha determinación el aparato para desintegrar tabletas de 6 orificios.

El peso de cada uno de ellos es de 700 mg y contienen 21 mg de cepa de "HONGO N°59".

PACIENTES SOMETIDOS A TRATAMIENTO CON ANTIBIOTICO HONGO

Nº 59

En este trabajo se seleccionaron un total de 52 pacientes, embarazadas y no embarazadas (Tabla Nº 1), que consultaron en el "Centro de Salud de Gotera", Departamento de Morazán; "Hospital Santa Gertrudis" de la Ciudad de San Vicente, Departamento de San Vicente; "Hospital San Rafael", de la Ciudad de Santa Tecla, Departamento de La Libertad; en "Hospital de Maternidad" de la Ciudad de San Salvador y en consulta privada de algunos médicos de la Ciudad de San Salvador, durante el período comprendido entre los meses de febrero a septiembre de 1975.

Las pacientes embarazadas acudían a su control prenatal o consultaron por otras causas. Las no embarazadas consultaron por presentar leucorrea, escozor y prurito vulvo-vaginal (Tabla Nº 2), de acuerdo a los datos clínicos obtenidos, "19" presentaban únicamente leucorrea, "27" prurito vulvar y leucorrea y "6" de ellas presentaban vulvovaginitis, prurito vulvar y leucorrea.

Previo al tratamiento fueron sometidas a un interrogatorio cuidadoso orientado a determinar la intensidad y duración de la leucorrea, investigándose los antecedentes y tratamientos anteriores. Se les practicó, además, un examen ginecológico.

Se encontró que la duración media de los síntomas fue de un año, habiendo dos de ellas recibido anteriormente tratamiento con otras drogas, con resultados diversos. Las edades oscilaron entre los 16 y 65 años, aumentando la incidencia de Candida albicans durante la segunda y tercera década de la vida (Tabla No. 3)



EXÁMENES DE LABORATORIO ELABORADOS A PACIENTES INFECTADOS  
CON CANDIDA ALBICANS.

En todos los pacientes estudiados se les practicó el exámen para determinar la presencia de Candida albicans. Se tomaron muestras de la secreción vaginal del fondo del saco posterior con la ayuda de dos hisopos estériles introducidos en la vagina a través de un espéculo bivalvo, sin lubricante.

El diagnóstico de la "candidiasis" se hizo mediante el exámen de dicho exudado por el método directo, el cual consiste en montar la muestra en un portaobjetos en una gota de hidróxido de potasio al 10 ó 20 por ciento, con aplicación de cubreobjetos y calentamiento suave de la preparación en la parte baja de la flama para aclaramiento inmediato. Estos materiales pueden teñirse también por el método de Gram. En muestras tomadas directamente, las especies de candida aparecen como células de tipo levadura de pared delgada, pequeñas, ovales, en gemación de 2 a 4 micras. En ocasiones se encuentran elementos micceliales y células con henas adheridas a las hifas a nivel de los puntos de constricción.

En todos los casos también se hicieron cultivos de las muestras tomadas con hisopos sobre Agar glucoso de Sabouroud a 37°C y a temperatura ambiente. Se manifiesta el desarrollo del organismo en dos a cuatro días en forma de colonias cremosas, de tamaño medio, correspondiéndose del cultivo un olor característico a levadura.

ESQUEMA DE TRATAMIENTO CON OVULOS COMPRIMIDOS CON ANTI-  
BIOTICOS HONGO N° 59

Las pacientes seleccionadas recibieron un tratamiento de un óvulo al día introducido profundamente dentro de la vagina durante diez días.

Se consideró como casos "curados" aquellos que no presentaron Candida Albicans al final del período de observación, demostrado por cultivos negativos.

El período de observación fue de 10 días.

RESULTADOS, OBTENIDOS CON OVULOS COMPRIMIDOS CON ANTIBIOTICOS  
HONGO N°59

La efectividad curativa del antibiótico "Hongo N°59" en pacientes con Candidiasis puede apreciarse en la tabla N° 4.

En las 52 pacientes seleccionadas para recibir el tratamiento con antibiótico "Hongo N°59", en dosis de un óvulo diario durante diez días, se obtuvo una curación inmediata en 48 de ellas; únicamente en 4 de las enfermas estudiadas no se obtuvo una curación completa, pero sí la leucorrea era menor y de aspecto mucoides; uno de estos cuatro casos era en una paciente en la cual ya se habían utilizado otros medicamentos específicos para Candidiasis. Obtenierose también un resultado negativo. Las fallas en el tratamiento de los tres casos restantes no se sabe con exactitud a que se debieron.

La acción inmediata de antibiótico "Hongo N°59" fue manifiesta en todos los casos tratados, excepto en los cuatro casos anteriormente mencionados. El examen ginecológico verificado al décimo día de tratamiento fue negativo en todas las 48 enfermas.

La respuesta clínica fue inmediata. En la mayoría de las pacientes desaparecieron los síntomas de leucorrea, ardor y prurito durante los primeros días de tratamiento, ya que estos síntomas desaparecieron a las 72 horas de principiada la medicación. Podemos señalar por consiguiente que el alivio de los síntomas al final del período de observación fue el 92 %.

## T A B L A N º 1

HISTORIA CLINICA DE PACIENTES TRATADOS CON ANTIBIOTICO  
NONCO N º 59.

Pacien- te N º	Edad años	Embaraza- das y no Embaraza- das	Síntomas	Diagnóstico
1	40	no	Leucorrea	Candidiasis
2	30	no	Leucorrea	Candidiasis
3	40	no	Prurito Vulvar Leucorrea	Candidiasis
4	16	no	Prurito Vulvar Leucorrea	Candidiasis
5	36	no	Leucorrea	Candidiasis
6	22	no	Leucorrea	Candidiasis
7	24	no	Vulvo Vaginitis Leuce, Prurito	Candidiasis
8	30	no	Prurito Vulvar Leucorrea	Candidiasis
9	43	no	Leucorrea	Candidiasis
10	20	no	Leucorrea	Candidiasis
11	39	si	Vulvo Vaginitis Leucorrea	Candidiasis
12	24	si	Leucorrea	Candidiasis
13	55	no	Prurito Vulvar Leucorrea	Candidiasis
14	31	no	Prurito Vulvar Leucorrea	Candidiasis
15	19	si	Prurito Vulvar Leucorrea	Candidiasis
16	48	no	Leucorrea	Candidiasis
17	46	no	Leucorrea	Candidiasis
18	42	no	Vulvo Vaginitis Leuce, Prurito	Candidiasis
19	19	si	Prurito Vulvar Leucorrea	Candidiasis
20	23	si	Prurito Vulvar Leucorrea	Candidiasis

Paciente N°	Edad años	Embarazadas y no Embarazadas	Síntomas	Diagnóstico
21	18	no	Leucorrea, ardor Prurito	Candidiasis
22	28	sí	Leucorrea	Candidiasis
23	16	no	Leucorrea, ardor	Candidiasis
24	19	no	Leucorrea, ardor Prurito	Candidiasis
25	19	no	Leucorrea, ardor	Candidiasis
26	23	sí	Leucorrea, ardor Prurito	Candidiasis
27	27	no	Leucorrea	Candidiasis
28	18	sí	Leucorrea, ardor	Candidiasis
29	26	sí	Leucorrea, ardor	Candidiasis
30	21	sí	Leucorrea, ardor Prurito	Candidiasis
31	36	no	Leucorrea, ardor Prurito	Candidiasis
32	32	no	Leucorrea, ardor	Candidiasis
33	32	sí	leucorrea, ardor	Candidiasis
34	43	no	leucorrea	Candidiasis
35	38	no	Leucorrea	Candidiasis
36	40	no	Leucorrea	Candidiasis
37	31	sí	Leucorrea, ardor	Candidiasis
38	35	no	Leucorrea, ardor Prurito	Candidiasis
39	29	sí	Leucorrea, ardor Prurito	Candidiasis
40	30	sí	Leucorrea, ardor	Candidiasis

Paciente N°	Ed. a- nos	Embaraza- das y no Embaraza- das	Sintomas	DIAGNOSTICO
41	33	sí	Leucorrea, ardor	Candidiasis
42	36	no	Leucorrea	Candidiasis
43	33	no	Leucorrea	Candidiasis
44	23	no	Leucorrea, ardor	Candidiasis
45	29	no	Leucorrea, ardor Prurito y Vulvo	Candidiasis
46	35	no	Leucorrea, ardor Prurito Vulvo	Candidiasis
47	18	sí	Leucorrea	Candidiasis
48	30	no	Leucorrea	Candidiasis
49	26	no	Leucorrea	Candidiasis
50	18	no	Leucorrea	Candidiasis
51	21	sí	Leucorrea	Candidiasis
52	42	no	Leucorrea	Candidiasis

## T A B L A N° 2

FRECUENCIA DE SIGNOS Y SINTOMAS DE PACIENTES TRATADOS CON  
 ANTIBIOTICO HONGO N° 53

CUADRO CLINICO	PACIENTES NO EMBARAZADAS	PACIENTES EMBARAZADAS	TOTAL	%
Solo Leucorrea	15	4	19	36.54
Leucorrea, ardor y Prurito	15	12	27	51.92
Leucorrea, ardor, prurito y Vulvovaginitis	5	1	6	11.54
T O T A L	35	17	52	100.00

T A B L A N º 3

INCIDENCIA DE CANDIDA ALBICANS EN PACIENTES AGRUPADOS

DE ACUERDO A SU EDAD

Edad en años	Pacientes no Embarazadas	Pacientes Embarazadas	TOTAL	%
Hasta 19	6	4	10	19.23
20-29	7	8	15	28.85
30-39	11	5	16	30.77
40-49	10	-	10	19.23
49 ó más	1	-	1	1.92
TOTAL	35	17	52	100.00



## T A B L A N.º 5

## EFECTIVIDAD CURATIVA DEL ANTIBIÓTICO MONCO N.º 59

CUADRO CLINI- CO	N.º PACIENTES TRATADOS	EFECTIVIDAD	%
Solo Leucorrea	19	18	94,74
Leucorrea, ardor y Prurito	27	25	92,59
Leucorrea, ardor, Prurito y vul- vovaginitis	6	5	83,33

DISCUSION Y CONCLUSION

- 1- El estudio clínico y de laboratorio sobre los efectos del "ANTIBIOTICO HONGO N° 59" sobre la Candida Albicans ha demostrado ser un excelente antibiótico. Este hecho tiene una enorme importancia tomando en cuenta la frecuencia con que se encuentra este hongo en la vagina de la mujer.
- 2- En los casos tratados se puede apreciar que la sintomatología más frecuente es leucorrea, escozor y prurito (Ver Tabla No. 2).
- 3- Así mismo se puede observar que la mayor incidencia de Candida Albicans es en pacientes de 20 a 39 años de edad (Ver Tabla No. 3).
- 4- El efecto terapéutico del "ANTIBIOTICO HONGO N° 59" en casos de infestación por Candida Albicans ha sido evidente en nuestro estudio (Ver Tabla No. 4).

RESUMEN

Con el fin de valorar el efecto terapéutico del antibiótico HONGO N° 59 contra la Candidiasis Vaginal, se trataron 52 pacientes. Se obtuvieron curaciones entre el 83.33 y 94.74% por lo que se considera dicho antimicrobiano de valor terapéutico en el tratamiento de la enfermedad.

BIBLIOGRAFIA

- 1- Bellanti. Inmunología. Folcho Fabre Roberto. Nueva Editorial Interamericana S.A. de C.V. México -- de 1972. Pag. 291 y 292.
- 2- Benson, Manual de Ginecología y Obstetricia. Reyes Francisco. Segunda Edición. El Manual Moderno S.A. México 1970. Pag. 483-492.
- 3- Burdon, Williams. Microbiología. Ancora, Vega, Herrera Publicaciones Cultural S.A. México 1971. Pag. 687-702.
- 4- Carpenter L. Philip. Microbiología. Blengio José Rafael. Segunda Edición, Editorial Interamericana S.A. México 1969. Pag. 157.
- 5- Condon, Smith, Baker, Callaway. Micología. Tercera Edición. Editorial Interamericana S.A. de C.V. México 1972. Pag. 252-262.
- 6- Gardner, Kaufman. Bering Diseases of the vulva and vagina. The C. V. Mosby Company, Saint Louis 1969. Pag. 149-167.
- 7- Jawetz, Melnick, Adelberg. Manual de Microbiología Médica Cuarta Edición. El Manual Moderno S.A. México 1971. Pag. 280-283.
- 8- Novak, Jones & Jones, Novak's Textbook of Gynecology Eighth Edition. The Williams & Wilkins Company. Baltimore 1970. Pag. 183-196.

- 9- Seoane Marfa Cristina. Prueba "IN VIVO" del anti-biotico N° 59 aislado en El Salvador contra Candida albicans. Tesis Doctoral, Facultad de Química y Farmacia. Universidad de El Salvador, C.A. 1971. 31 p.
- 10- Wiher & Hurley. Symposium en Candida Infection. E & Livigstone L T D. Edinburg and London, 1966. Pag. 630.