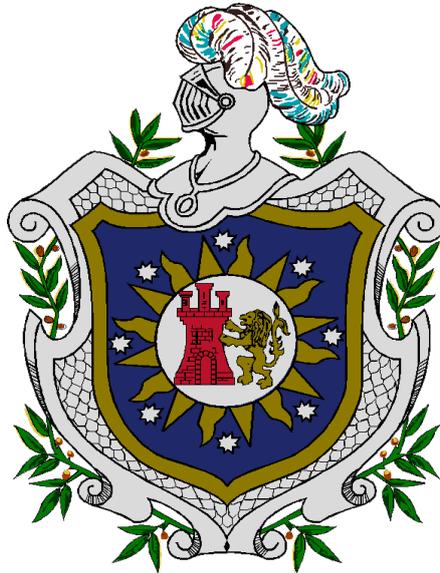


UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA
RECINTO UNIVERSITARIO “RUBÉN DARÍO”
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS



**INFORME FINAL DE TESIS PARA OPTAR AL TÍTULO DE DOCTOR EN
MEDICINA Y CIRUGÍA**

“Perfil de resistencia micótica de Candida sp. al clotrimazol, fluconazol y nistatina en mujeres durante la segunda mitad del embarazo con candidiasis vulvo-vaginal atendidas en el hospital L. F. M. en el período de Octubre-Noviembre de 2015.”

Autores: Br. Armando Josmarx Suárez Solís
Br. Ismael Castillo Gómez
Br. Luis Octavio Carranza

Tutor Científico:

- Dr. José de los Ángeles Méndez. Especialista en ginecología y obstetricia.
- Dr José Anibal Matamoros. Médico y Cirujano General

Tutor Metodológico: Msc. Tania López Martínez

Fecha: 24 de noviembre de 2015.

Dedicatória

A la Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua, UNAN-Managua por formarnos como profesionales con pensamiento crítico y brindarnos las herramientas para nuestro desarrollo como médicos asistenciales e investigadores.

A nuestros padres y familiares por apoyo incondicional.

A nuestros profesores y mentores que nos acompañaron en nuestro desarrollo científico.

Al Hospital Luis Felipe Moncada por creer en nosotros.

Para ellos es esta dedicatoria, pues es a ellos a quienes se las debo.

A la Libertad Por la Universidad

Agradecimientos

EL Profesor Manuel Enrique Pedroza Pacheco por mostrarnos el camino a seguir.

Al personal del Laboratorio de veterinaria LabVet especialmente a Mario Romero, por la guía y apoyo en el proceso de nuestro estudio.

Agradecemos a nuestro Tutor y amigo José Aníbal Matamoros por ser un apoyo vital en este trabajo.

Al Director, Sub-director y el resto del personal de salud del Hospital Luis Felipe Moncada al abrirnos sus puertas en el área de trabajo.

Opinión del Tutor

Tengo a bien presentarles el trabajo monográfico “Perfil de resistencia micótica de *Candida sp.* Al fluconazol, clotrimazol y nistatina en mujeres durante la segunda mitad del embarazo con candidiasis vulvo-vaginal atendidas en el hospital Luis Felipe Moncada en el período de Octubre-Noviembre de 2015.” Autores Armando Suárez Ismael Castillo Gómez Luis Octavio Carranza Rosales, todos estudiantes de grado de la carrera de medicina de la Facultad de Ciencias Médicas.

Los autores del trabajo se destacaron por su espíritu innovador, crítico y analítico para resolver las diferentes circunstancias que se presentaron durante la realización de una investigación experimental, logrando de esta manera obtener resultados que con mayor inversión podrían llevarse a fases mayores para ensayos clínicos.

Se les felicita por su trabajo y se les insta a continuar desarrollando investigaciones para contribuir a mejorar la calidad de atención en el sistema nacional de salud.

José Anibal Matamoros. MD

Encargado de Catedra

Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua, UNAN-Managua

Resumen

La Candidiasis Vulvo-vaginal es una de las enfermedades más comunes en mujeres embarazadas con una incidencia de un 35% se asocia a parto pretérmino y sepsis neonatal; representa un problema de índole mundial por cambio epidemiológico en los agentes etiológicos y modificaciones en sus perfiles de resistencia. En Nicaragua no se realizan pruebas de sensibilidad micótica por lo cual es un reto cumplir con el objetivo del milenio enfocado a la reducción de la morbi mortalidad materna. Por esta razón se plantea establecer el perfil de resistencia micótica de *Candida sp.* Se realizará un estudio tipo quasiexperimental, con aleatorización en bloques balanceados, doble ciego y diseño experimental tipo Diseño Completo al Azar (DCA) con análisis estadístico ANOVA y contraste ortogonales. Con los resultados se espera mejorar la calidad de atención de la mujer embarazada con diagnóstico de candidiasis vaginal.

Palabras Clave: Candidiasis Vaginal, Nicaragua, Embarazo

TEMA

“Perfil de resistencia micótica de *Candida sp.* al clotrimazol, fluconazol y nistatina en mujeres durante la segunda mitad del embarazo con candidiasis vulvo-vaginal atendidas en el Hospital L. F. M. en el período de Octubre-Noviembre de 2015.”

Contenido

Tema.....	¡Error! Marcador no definido.
Introducción	3
Antecedentes	4
Justificación	6
Planteamiento del Problema.....	7
Objetivos	8
General.....	8
Objetivos Específicos.....	8
Marco teórico.....	9
Hipótesis de investigación.....	9
Material y Métodos	19
Resultados.....	26
Análisis y discusión de los resultados	29
Conclusiones	35
Recomendaciones.....	36
Bibliografía.....	37
Anexos.....	48

Introducción

Desde los albores de la humanidad la población fúngica ha estado en íntima relación con el hombre beneficiándose directa o indirectamente de éste. La micosis superficial y de mucosas comprende una alta tasa de prevalencia en los países en desarrollo, entre estos agentes de encuentra la *Candida sp*, que representa la causa más común de todas las infecciones por hongos en el mundo y con índices de resistencia elevados según la especie aislada. (WHO, 2014)

La Candidiasis Vulvo-vaginal es una de las enfermedades más comunes presentes en nuestro medio y más aún en mujeres embarazadas dado a que la portación de Candidiasis vulvo-vaginal en mujeres no gestantes oscila entre 10 y 17% y aumenta hasta en un 35% en el embarazo y un 75% de mujeres sexualmente activas sufren candidiasis vaginal al menos una vez en la vida. (M. García Heredia, 2006)

En América Latina se conoce poco acerca la epidemiología de candidemia y el perfil de resistencia que existe hacia los fármacos utilizados (Nucci, y otros, 2013) pero el grupo de mujeres en embarazo sigue siendo uno de los grupos más vulnerables ante esta patología puesto que conlleva a elevar los índices de morbilidad y complicaciones obstétricas sobre todo en casos de la ruptura prematura de membranas ovulares (RPM) y en casos de amenazas de parto prematuro (APP) durante la segunda mitad del embarazo (MINSAL, 2014), recalando que los casos de APP es una de las principales causas de ingresos de pacientes embarazadas en hospitales de segundo nivel de atención de Nicaragua (Amador, 2014) (Arosteguí, 2012).

Este estudio propone evaluar el perfil de resistencia micótica de *Candida sp*. al fluconazol, clotrimazol y nistatina en mujeres durante la segunda mitad del embarazo con candidiasis vulvo-vaginal, atendidas en el hospital L.F.M. en el período de octubre-noviembre de 2015.

Antecedentes

Un metanálisis de ensayos clínicos controlados aleatorizados en mujeres embarazadas con diagnóstico de candidiasis vulvovaginal demostró que las mujeres que tienen esta patología tienen un mayor riesgo de amenaza de parto pretérmino y parto pretérmino; de igual manera sostienen que el tratamiento específico al agente patógeno es una de las principales estrategias para controlar la morbilidad (Roberts, Algert, Rickard, & Morris, 2015).

Según Dias, de Souza Carvalho Melhem, Szeszs, Filho, & Hahn (2011) resaltan que el tratamiento sintomático de la candidiasis vulvovaginal aumenta la posibilidad de crear resistencia en las agentes causales; en sus resultados se reportó resistencia a fluconazol por especie *C. krusei*; pero en las demás cepas fueron sensibles a los tratamientos incluso a fluconazol.

Un estudio retrospectivo en Líbano demostró que en diez años analizó más de 2000 muestras y encontró que entre el 35 y 79% presentaban alta resistencia a itraconazol y susceptibilidad uniforme a anfotericina B; en conclusión ellos resaltan que es necesaria una estrecha vigilancia y seguimiento de fármacos antifúngicos por el alto índice de resistencia que se ha observado (Araj, Asmar, & Avedissian, 2015).

En un estudio realizado en Buenos Aires, Argentina aisló en un 34,3% de las muestras *Candida sp*, a pesar de que no estableció el perfil de resistencia ni la especie específica hubo un aumento significativo en el aislamiento de este hongo en relación a investigaciones previas (Di Bartolomeo, Rodríguez, & Sauka, 2001), posteriormente se realizó un estudio con 299 mujeres embarazadas en el servicio de obstetricia del Hospital Posadas basados en el balance del contenido vaginal donde un 20.7% de los casos se aislaron levaduras (Di Bartolomeo, Leonino, Rodríguez, & Torres, 2007) y de igual manera en un estudio realizado en un hospital de la ciudad de Buenos Aires, el cual contó con una muestra de 1238 pacientes embarazadas la mayoría de ellas con diagnóstico de Candidiasis vulvovaginal asintomática se logró aislar en un 23.2% de las muestras *candida sp*. y establecieron una relación con la disfunción vaginal (Touzou, y otros, 2014)

En Brasil se realizó un estudio para determinar la flora bacteriana anormal de mujeres embarazadas independientemente del motivo de consulta y se logró aislar en un 11.8% del total de la muestra *Candida sp* como único germen atípico y se incrementó hasta un 16% en asociación con otros gérmenes (Gondo, Duarte, da Silva, & de Lima Parada, 2010), cabe destacar que este fenómeno es a nivel mundial, pues un estudio similar en mujeres embarazadas en Nigeria logró determinar que el período más propenso de las embarazadas a contraer Candidiasis vulvovaginal era durante el segundo y tercer trimestre de embarazo asociándose al creciente uso de antibióticos de amplio espectro y las enfermedades inmunosupresoras (Olowe, Makanjuola, Olowe, & Adekanle, 2014)

De igual manera en Nicaragua en hospitales de referencia nacional se ha logrado establecer que durante el embarazo una de las infecciones de mayor incidencia son las secreciones vaginales asociadas a *C. albicans* (Rayo, 2004), el mismo comportamiento también fue descrito nueve años después donde a través de diagnóstico microbiológico se logró establecer que en 11% de la muestra a estudio se logró aislar *C. albicans* (Blandon, 2013).

Justificación

Una de los puntos más sensibles en todos los sistemas de salud es la salud de la mujer embarazada por esta razón el interés de todos los países del mundo para garantizar que toda mujer embarazada logre finalizar su embarazo de manera natural y sin complicaciones, lamentablemente esto no es el caso para todos los embarazos, por esta razón unos de los ejes centrales de los objetivos del milenio es disminuir la tasa de morbi mortalidad materna y perinatal.

Lamentablemente en países de la región producto del cambio epidemiológico en los agentes etiológicos y modificaciones en sus perfiles de resistencia el combatir enfermedades de origen infeccioso se ha tornado un problema de índole mundial. Las mujeres embarazadas no están libres de estos problemas siendo uno de los principales las infecciones en el canal vaginal que aumentan el riesgo de partos pretérminos, sepsis puerperal, sepsis neonatal.

Por esta razón el presente estudio plantea establecer cuál es el perfil de resistencia micótica de *Candida sp.* tanto a fármacos usados para el tratamiento de esta patología según la normativa nacional de salud y como a fármacos a los cuales ya se ha descrito resistencia en otros países según el informe de OMS de resistencia antimicrobiana del año 2014, con los resultados se mejorará la calidad de atención de la mujer embarazada al brindar datos del comportamiento del agente en estudio, modificando, cumpliendo o conociendo las normativas del MINSA, en el manejo de la candidiasis vulvo-vaginal en embarazadas.

Planteamiento del Problema

Actualmente en Nicaragua no se realizan pruebas de sensibilidad micótica y en base al últimos informes de sensibilidad antimicrobiana presentados por la OMS y la alta incidencia de candidiasis durante la segunda mitad del embarazo nos hemos planteado la siguiente interrogante:

¿Cómo es el Perfil de resistencia micótica de *Candida sp.* al fluconazol, clotrimazol y nistatina en mujeres durante la segunda mitad del embarazo con candidiasis vulvo-vaginal, atendidas en el Hospital Luis Félipe Moncada (L.M.F) en el período Octubre- Noviembre de 2015?

Objetivos

General

Evaluar el comportamiento de la resistencia micótica de *Candida sp.* al clotrimazol, fluconazol y nistatina en mujeres durante la segunda mitad del embarazo con candidiasis vulvo-vaginal, atendidas en el hospital L. F. M. en el período Octubre- Noviembre de 2015.

Objetivos Específicos

1. Describir las características socio-demográficas del grupo de mujeres en estudio.
2. Identificar los datos gineco-obstétricos relacionados con la presencia de candidiasis vulvo-vaginal de las mujeres en estudio.
3. Detallar los resultados de las pruebas diagnósticas para candidiasis vulvo-vaginal del grupo de mujeres en estudio.
4. Establecer la resistencia micótica de *Candida sp.* de los tres fármacos, clotrimazol, fluconazol y nistatina.
5. Comparar la resistencia micótica de *Candida sp.* entre los tres fármacos, clotrimazol, fluconazol y nistatina.

Hipótesis de investigación

Hipótesis de investigación

La existencia de Candida Resistentes no justifica el uso masivo de fármacos de mayor espectro en mujeres embarazadas en la segunda mitad del embarazo.

Hipótesis Estadísticas

Hipótesis Nula

1. Las especies de Candida aislada de mujeres durante la segunda mitad del embarazo con candidiasis vulvovaginal son más susceptibles *in vitro* a Clotrimazol en comparación con Fluconazol.
2. Las especies de Candida aislada de mujeres durante la segunda mitad del embarazo con candidiasis vulvovaginal son más susceptibles *in vitro* a Clotrimazol en comparación con Nistatina.

Hipótesis Alterna

1. Las especies de Candida aislada de mujeres durante la segunda mitad del embarazo con candidiasis vulvovaginal son más susceptibles *in vitro* a Fluconazol en comparación con Clotrimazol.
2. Las especies de Candida aislada de mujeres durante la segunda mitad del embarazo con candidiasis vulvovaginal son más susceptibles *in vitro* a Nistatina en comparación con Clotrimazol.
3. Las especies de Candida aislada de mujeres durante la segunda mitad del embarazo con candidiasis vulvovaginal *in vitro* a Fluconazol en comparación con Nistatina.
4. Las especies de Candida aislada de mujeres durante la segunda mitad del embarazo con candidiasis vulvovaginal son más susceptibles *in vitro* a Nistatina en comparación con Fluconazol.

Marco teórico

Epidemiología de la candidiasis vulvo-vaginal

La candidiasis vaginal es un problema común en mujeres en edad fértil, y se estima que el 75% desarrolla la patología durante su vida, llegando hasta un 40 % de recurrencia, y un 5% experimenta períodos de recurrencia de más de cuatro episodios por año, siendo la infección por *Candida sp.* el microorganismo responsable de un 35% de los síndromes de flujo vaginal (Ciudad- Raynaud, 2007), aunque existen otras fuentes que atribuyen que hasta en un 70% de los casos reportados se puede aislar flora micótica como causante del cuadro (Nyirjesy, 2014), incluso su incidencia se incrementa hasta un hasta un 75% , con recurrencias superiores al 5%, y a esto se suma el efecto de la automedicación incrementando la incidencia de especies no albicans como agente etiológico hasta 32,6% (Zhang, y otros, 2014).

La prevalencia en embarazadas es variable, en el hospital Gran Buenos Aires, llegando a ser de 34.3% (Di Bartolome, Rodriguez, Marcelo, Sauka, & Torres, 2001) tomando en cuenta que el tracto genitourinario esta colonizado por cándida en un 30 a 60% según la región donde viven (Fuentes, y otros, 2014)

Ahora bien, se ha incrementado el aislamiento de especies no albicans de diferentes muestras clínicas, llegando a ser superior al 50% según el sitio de muestreo, tomando importancia *Candida glabrata* y *tropicallis*, asociadas a infecciones de mayor severidad (Deorukhkar, Saini, & Stephen, 2014)

Microorganismo.

En el estudio de los hongos, se conoce que son microorganismos Eucarióticos, aerobios, no fotosintéticos, inmóviles; con una pared celular compuesta mayormente por polisacáridos, polipéptidos, quitinas y glicoproteínas que le brinda propiedades antigénicas; esta pared celular le brinda al microorganismo su morfología, estructura, actúa como barrera, además, es importante para su taxonomía. Por lo general los hongos patógenos para el hombre no producen toxinas por lo que son capaces de manifestar por infección superficial enfermedades crónicas con lesiones granulomatosas de difícil tratamiento mientras que otras como los agentes oportunistas son capaces de causar enfermedad sistémica llegando a ser mortal. En el laboratorio se identifican por su

morfología como hongos cilíndricos parecidos a tubos se les conoce como hifas, y al conjunto de hifas entrelazadas como micelios; por otro lado, se encuentran los hongos levaduriformes que forman colonias suaves, cremosas con pigmentos variados según su género y especie, también en este grupo algunas levaduras de éstas células quedan unidas alargándose formando lo que se conoce como pseudomicelio; a la combinación de éstas dos formas se les conoce como dimorfos, que crecen tanto en forma de hifas o levaduriforme según el medio de crecimiento. (Llop, Valdez-Dapena, & Zuazo, 2001).

La reproducción se puede dar ya sea por el fenómeno de producción de órganos y gametos, fusión de proteoplasma, fusión de nuclear, meiosis en hongos haploides, cuerpos fructíferos y esporas sexuales, todos estos dentro de la reproducción sexual, por otro lado, está la reproducción asexual o imperfecta, ahora la mejor conocida, se da por medio de esporas (conidios y esporangiosporas) generadas por una célula especializada denominada conidiógena. (Arenas, 2008)

Candidiasis

La candidiasis es una enfermedad causada por el agente del género *Cándida*, pueda ser de causa primaria o secundaria que de forma oportunista afecta al huésped manifestándose de forma superficial hasta en órganos profundos de forma localizada leve como una inflamación hasta la forma diseminada capaz de desarrollar sepsis y muerte; de un curso agudo, subagudo o crónico.

La *Cándida* pertenece a la Clase Blastomycetes, Orden Moniliales, Familia Cryptococcaceae; son levaduras anacosporadas, cuyo estado anamorfo pertenece a la subdivisión Deuteromycotina. Se han descrito más de 190 especies de las cuáles las principales especies patógenas son: *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. kefyr*, *C. guilliermondii*, *C. seudotropicalis*, *C. zeylanoides*, *C. rugosa*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. lusitaniae*. (Arenas, 2008)

Ésta especie de hongo se encuentra ampliamente distribuida por la naturaleza, encontrándose también como comensales la *C. albicans* en intestino de mamíferos, *C. glabrata* en vagina, *C. tropicales* se aísla en bucofaringe frecuentemente. Éstos hongos actúan como oportunistas llegando a causar la enfermedad cuando existe alteración en

el huésped ya sea su estado inmunológico (VIH, desnutrición, etc.), cambio fisiológico de la flora normal, cambios en el metabolismo de los carbohidratos, enfermedad ocupacional (panaderos, empacadores de frutas), etc. Siendo un comensal, la mayor parte de las infecciones por *Candida sp.* son endógenas por un cambio en la relación entre levadura-huésped.

Fisiopatología

La colonización por cándida se pueda dar de diferentes formas desde barrido de las regiones perianales o anales, e incluso por introducción digital o sexual, con lo cual se inicia una vida comensal del patógeno que puede llevar al desarrollo o no de la enfermedad en dependencia del estado inmunológico de la paciente, el uso previo de antibióticos, las prácticas sexuales sobre todo la oro-genital, el uso de anticonceptivos orales, la cual crea las condiciones para la adherencia del microorganismo al epitelio con la posterior liberación de enzimas proteolíticas y específicas, y sintomatología que varía desde secreciones vaginales, prurito, eritema o fisuras en región vulvo-perineal, la sintomatología puede persistir incluso después de la erradicación del microorganismo hasta en 54% de los casos según la especie de cándida causal. (Nyirjesy, 2014)

Un factor muy importante en la patogenicidad de cándida es su capacidad de adherencia a epitelios y formación de biopartículas, que se aumenta en la fases luteínicas del ciclo menstrual y el embarazo, mostrándose una menor incidencia en mujeres jóvenes premenstruales y mujeres postmenopáusicas, siendo las concentraciones de progesterona importante en la patogénesis debido a su influencia sobre los genes BCR1 y HWP1 con una menor expresión de los mismo y por consiguiente de la proteína hifal de la pared, proteína básica para la formación de biofilm. (Alvez, y otros, 2014) Cabe resaltar que el gen BCR1 es uno de los genes principales en la virulencia por cándida (Fanning, Solis, Woolford, Filler, & Mitchell, 2012)

Un eslabón importante que influye en la patogenicidad de *C. albicans* es la formación del biofilm, que sirve para la adherencia de los hongos a las superficies epiteliales, y se ha observado que la actividad de quinasas y la presencia de ADN en la matriz extracelular mejora la capacidad de los microorganismos para resistir la actividad de fármacos antifúngicos, aunque aún no está claro la forma en cómo se incorpora ADN a la matriz

extracelular, el uso de antifúngicos a dosis subletales se ha relacionado con mayor cantidad de ADN en la matriz intracelular. (Rajendran, y otros, 2014)

Ahora bien, en la colonización por especies de *Candida* salvaje la respuesta inmune del cuerpo se realiza en dos etapas, en las que en dependencia del número de células colonizadoras se dará una respuesta inicial caracterizada por la liberación de caspasas, que inducen piroptosis en los macrófagos, una especie de muerte celular programada, y en fases posteriores la destrucción directa de los macrófagos por ruptura mecánica de las membranas por el contacto con las hifas asume un rol importante (Uwamahoro, y otros, 2014), también se ha demostrado que el contacto célula- célula entre *Candida* y macrófagos induce una respuesta inmediata para la producción de moléculas encaminadas al bloqueo de la actividad de especies reactivas de oxígeno derivadas de nitrógeno, lo que conlleva a una mayor posibilidad de bloquear la respuesta inmune del huésped (Collette, Zhiu, & Lorenz, 2014)

Los factores propios del huésped también influyen sobre la patogenicidad de *C. albicans*, al crear las condiciones favorables para el crecimiento micótico, sumada a la capacidad que tienen la especies patógenas para adaptarse a las diferentes condiciones del huésped modificando su capacidad metabólica en relación a la disponibilidad de fuentes de carbono para lograr un mejor proceso de asimilación de nutrientes y por consiguiente la remodelación de la pared celular, aumentando de esta manera la resistencia al estrés y disminuyendo la susceptibilidad farmacológica (Castaño, Brown, Netea, & Gow, 2014), al igual que otras condiciones propias del huésped como inmunosupresión, diabetes y embarazo , y el uso frecuente de antibióticos (Aguin & Sobel, 2015) (Li, y otros, 2015).

Diagnóstico

Para esta patología es preciso hacer un diagnóstico adecuado, dado a que tiende a confundirse con un estado fisiológico normal y se aplique terapia anti fúngica. Es la segunda causa de flujo vaginal en un 30-35% de los casos, después de la Vaginosis Bacteriana en un 50%; Se considera que solo de un 20-30% de las mujeres que se automedican por *Candida*, realmente la tienen. (Ciudad- Raynaud, 2007)

El 40% de las mujeres sin alguna sintomatología aparente poseen la *Cándida* como comensal, por lo que la presencia de este en los cultivos no demuestra en sí el diagnóstico de la enfermedad, ni los síntomas de eritema, flujo blanco, ni prurito vulvovaginal dado que también lo encontramos en el estado fisiológico de secreción auto limitada que lleva al paciente a auto medicarse, pensando que se trata de la recurrencia de la enfermedad, provoca una sub-registro de la real incidencia de ésta enfermedad. (Brooks, Carrol, Butel, Morse, & Mietzner, 2011)

El diagnóstico incluye desde los síntomas clínicos como prurito vulvar, flujo vaginal, dispareunia, dolor vaginal, disuria externa. En la inspección visual se logra constatar una leucorrea, la que puede manifestarse de escasa a abundante cantidad de características como el color blanco típicamente como requesón con placas, rash geográfico simétrico en vulva o en área perineal.

Es muy útil determinar el pH vaginal, donde sabemos que el valor normal es de 4- 4.9 y que cuando el pH alcanza un valor menor de 4.5 se descarta vaginosis y se debe buscar la posibilidad de una infección por hongos; con un pH mayor de 4.5 sugiere una vaginosis bacteriana, tricomoniasis o endocervicitis mucopurulenta. Se puede Realizar microscopía con KOH ó NaOH (Hidróxido de Potasio o Hidróxido de Sodio) que evidencia la presencia de pseudohifas o la fase micelial, si sólo se encuentra la levadura significa su presencia como comensal; Inicialmente con visión microscópica de x100 aumentos se puede observar hifas pero para detectar células clave se debe de utilizar el aumento x400 y se evidenciarán leucocitos, tricomonas móviles y hongos en gemación (IMSS, 2010)

El cultivo es un método diagnóstico empleado en casos de falla terapéutica, realizados en Agar glucosado Sabouraud, utilizado para el aislamiento, identificación y conservación de hongos saprofitos en este caso la *Cándida sp.* compuesto por peptona, tripteína, glucosa, cloranfenicol y AGAR; en lo que respecta a los primeros tres compuestos aportan los nutrientes para el desarrollo del microorganismo, el cloranfenicol y el pH ácido de 5.2 inhiben el crecimiento bacteriano y proporcionar así el crecimiento adecuado de la especie en estudio.

Entre los factores de riesgo a tomar en cuenta a la hora de atender la consulta médica podemos incluir, la influencia de el estrógeno actúa aumentando los complejos epiteliales glicoproteicos favoreciendo la adhesión del hongo a la superficie vaginal; por otro lado, la progesterona en sí tiene efectos supresores en la inmunidad celular además de la transcripción de un número mayor de genes responsables de síntesis celular del receptor epitelial capaz de unirse a *Cándida* (Fidel, Cutright, & Steele, 2000)

Equilibrio lactobacilus-*candida*: la población de Lactobacilus acidofilus como flora normal vaginal juega un papel importante debido a 3 factores; en primer lugar por la competencia contra los hongos para la obtención de nutrientes, por otro lado, mediante el proceso de congregación son capaces de bloquear los receptores epiteliales de hongos inhibiendo su adhesión al epitelio, y por último, la producción de bacteriocinas por parte de los lactobacilus capaces de inhibir la germinación de los micelios. (Barrenetxea Ziarrusta, 2002)

Debido a los altos costos de los equipos para realizar las pruebas de microdilución en países en vías de desarrollo, sobre todo en los medios hospitalarios se siguen usando métodos de difusión de discos, el cual ha demostrado tener resultados similares en relación a los métodos de microdilución planteado en el documento del CLSI M44-A (Rodero, y otros, 2006), también es de considerar que los medios de cultivo recomendados para hacer pruebas de sensibilidad es el caldo Mueller Hinton (CLSI, 2012), por otro lado se han establecido otro métodos para determinar sensibilidad con resultados comparables entre el protocolo EUCASR EDF7.1 Y CLSI (Zapata G & Cardona C, 2012), otro de los métodos que ha demostrado ser muy eficaz en comparación lo anteriormente descritos, es el método ATB F3, con limitación ante *Candida glabrata* (Maldonado, y otros, 2011)

También contamos con pruebas para identificación de la especie *Candida albicans* cuyos resultados varían según la experiencia del técnico por ejemplo el test de tubo germinal, el cultivo de *Candida* en Agar harina con twin 80 al 1% y el agar CHROmagar candida para la identificación de *Candida* (Duarte, Márquez, Araujo, & Pérez, 2009), también se pueden usar test de aglutinación como el Bichro-Latex Albicans el cual es muy sensible para identificar este hongo (Silva Gonzales, 2007).

Diagnóstico Diferencial

Entre las patologías a diferenciar, se conoce la Vaginosis citolítica por Lactobacilos, se sabe que 5 bacilos por cada célula escamosa es factor protector para el equilibrio microbacteriano; así como, la inhibición provocado por los lactobacilos a la adherencia de *Candida* a las células epiteliales vaginales a través de la producción de sustancias antimicrobianas (peróxido de hidrógeno, bactericidas y biosurfactantes); competencia por nutrientes y competencia por receptores. (Ricci A, Contreras M., & Contreras S., 2010)

Cuando hay un aumento exagerado de la población de Lactobacilos se conoce como Lactobacilosis, que provoca una acidificación vaginal y lisis de células epiteliales que tiende a confundirse con candidiasis vaginal, por presentar síntomas similares. Lo que en algunos casos de éste son tratados con anti fúngicos provocando la consulta frecuente y cambio de médico de base de los pacientes siendo difícil el diagnóstico.

Tratamiento

En Nicaragua el manejo de las infecciones por *Candida* se hace de manera sindrómica englobándose como síndrome de flujo vaginal y usando nitroimidazoles o imidazoles en dosis única en mujeres embarazadas (MINSA, 2013), sin embargo se recomienda que previo a iniciar tratamiento se debe realizar cultivo para hacer terapia dirigida, usando esquemas intermitentes en embarazadas con imidazoles, o con ácido bórico en dependencia del patógeno aislado contrastando con el cese sintomatológico, con lo cual se obtienen tasas de curación para *C. albicans* de 80-90% y de un 54% para *C. glabrata*, siempre considerando los costos de vaginitis complicadas que tienen un índice de fallo de 35% en mujeres embarazadas. (Nyirjesy, 2014)

El manejo de la cervicovaginitis no complicadas en mujeres no embarazadas ha mostrado ser útil el uso de azoles en una sola dosis y esquemas de hasta seis meses en los casos de cuadros recurrentes (Pappas, y otros, 2009), también se recomendó iniciar tratamiento empírico a base de azoles si se sospecha de estos cuadros sin complicaciones (Richter, y otros, 2005), en caso de mujeres embarazadas se recomienda el uso de clotrimazol en una sola dosis vía vaginal o nistatina en relación a la sensibilidad a azoles documentada. (Sherrard, Donders, White, & Jensen, 2011).

Ahora bien a pesar de que el tratamiento con imidazoles se usa desde hace 30 años aún existe susceptibilidad de *C. albicans* in vitro, no obstante para el el tratamiento de especies de *C. no albicans* el perfil de resistecia varía, mostrando mejores resultados cuando se usa nistatina como elección terapéutica, la cual podría tener su origen en los mecanismos de acción de cada fármaco (Choukri, Benderdouche, & Sednaoui, 2014), también se han comparado la actividad de miconazol vaginal contra fluconazol oral sin mostrar ninguna diferencia en relación a la eficacia terapéutica (Fan, Liu, & Liang, 2015) si bien hay estudios que no reportan ninguna diferencia estadísticamente significativa entre la terapia oral versus la vaginal para *C. V. V.* no complicadas, recomiendan el uso de fármacos orales por un mejor apego al tratamiento. (Watson, Grimshawb, Bonda, Mollisonc, & Ludbrook, 2002)

Se ha demostrado que la terapia inmuno reguladora con beta-glucano mejora la respuesta de neutrófilos contra *C. albicans* y *C. grabata* aisladas de mujeres diagnosticadas como asintomáticas, candidiosis vulvovaginal, candidiosis vulvovaginal recurrente, aumentando la producción de especies reactivas de oxígeno en relación al tiempo de activación de los neutrófilos (Bonfim-Mendonc, y otros, 2014), pero también existe la barrera de lograr descifrar como se da la interacción entre epitelio, los hongos, y factores que influyen al momento de activar la respuesta inmune y reconocer cuando *C. albicans* pasa de su estado comensal a su estado patógeno, y de esta manera usar como diana terapéutica la activación epitelial antes de recurrir a antifúngicos (Naglik, Richardson, & Moyes, 2014).

Otro de los campos ha sido la bioprospección de nuevos antifúngicos y se ha logrado determinar nuevas especies bacteriana y vegetales con potentes actividades antifúngicas *in vitro*, sobre todo las que ha sido aisladas de medios marinos (El Amraoui, El Amraoui, Cohenb, & Fassouanea, 2014), el campo también se ha extendido a la medicina tradicional con lo cual se comprobado recientemente la actividad de *N. sativa* contra diversas tipos de dermatofitos (Mahmoudvand, Sepahvand, Jahanbakhsh, Ezatpour, & Ayatollahi Mousavi, 2014) y una gran actividad contra *Candida* de hierbas como *S. aromaticum* en comparación con nistatina incluso contra cepas resistentes a fluconazol (Mansourian, Boojarpour, Ashnagar, Momen Beitollahi, & Shamshiri, 2014), todas estas

investigaciones impulsadas por el aumento de infecciones por *Candida* y los altos costos de tratamiento.

La resistencia de los *Candida* a diversos antifúngicos se ha modificado en las últimas décadas, de igual manera se ha demostrado un incremento de especies con resistencia cruzada a azoles y otros anti fúngicos, (Pfaller, Jones, & Castenheira, 2014), cabe destacar que como ha sido expuesto anteriormente esto podría deberse que el uso de antibiótico ha aumentado durante el embarazo (Broe, Pottegard, Lamont, Jørgensen, & Damkier, 2014)

Material y Métodos

Tipo de estudio:

De acuerdo a Piura (2012), el diseño metodológico de este estudio es cuasiexperimental.

Área de estudio:

Se realizará en la Sala de Emergencia del Hospital Luis Felipe Moncada, Unidad de segundo nivel de atención de patologías Gineco-Obstétricas. Ubicado en municipio de San Carlos departamento de Río San Juan, Nicaragua.

Período:

La recolección, procesamiento y análisis de los datos se procesará a partir del mes de Octubre y finalizará en el mes de Noviembre del año 2015.

Universo:

Mujeres embarazadas en la segunda mitad del embarazo, atendidas en el servicio de emergencia del Hospital Luis Felipe Moncada con la Clínica de Candidiasis vulvo-vaginal.

Muestra:

Según Gutiérrez y De la Vara (2008) debido a que se esperan diferencias pequeñas entre la efectividad de los tratamientos, se decide a una muestra de mediano tamaño que estará conformada por 45 cultivos de secreciones vaginales de mujeres embarazadas en la segunda mitad, con diagnóstico clínico de candidiasis vulvovaginal que cumplan con los criterios de inclusión. Los participantes serán divididos en tres grupos de tratamientos in vitro en base al siguiente orden:

Tratamiento A: Cultivo que se le realizará prueba de sensibilidad a Clotrimazol.

Tratamiento B: Cultivo que se le realizará prueba de sensibilidad a Fluconazol.

Tratamiento C: Cultivo que se le realizará prueba de sensibilidad a Nistatina.

Muestreo:

Según Lezcano-Ponce y otros (2004) el tipo de muestreo es aleatorio probabilístico en bloques balanceados, para disminuir la posibilidad de secuencias repetidas y crear una muestra más balanceada por lo cual se crearán 15 bloques con 3 celdas que contendrán

los tres tratamientos a estudio eliminando sesgos inherentes a un proceso de aleatorización simple.

Criterios de inclusión:

- Embarazada que acude al servicio de emergencia del Hospital Luis Felipe Moncada.
- Diagnóstico clínico y de candidiasis vulvo-vaginal
- Diagnóstico de laboratorio por cultivo positivo para Candida en el laboratorio
- Paciente embarazada que acepte colaborar con el estudio

Criterios de exclusión

- Pacientes con complicaciones obstétricas graves que impidan la toma de la muestra
- Diagnóstico de RPM o rotura precoz de membrana previo a la toma de muestra
- Historia de lavados vaginales dentro de las 24 previas a la toma de muestra
- Haber tenido relaciones sexuales 24 horas previas a la toma de muestra
- Paciente que no cumpla con los criterios para toma de muestra (ver anexo 2)

Variables Enumeración

Variable del Objetivo específico 1

- Edad
- Procedencia
- Escolaridad
- Estado Civil

Variable del Objetivo específico 2

- Paridad
- Edad gestacional
- Diagnóstico de emergencia
- Inicio de vida sexual activa
- Número de parejas sexuales

Variable del Objetivo específico 3

- Resultado de prueba de KOH
- Resultado de prueba de examen al fresco
- Resultado de prueba de examen de Gram

Variable del Objetivo específico 4

- Antimicograma para clotrimazol
- Antimicograma para fluconazol
- Antimicograma para nistatina

Variabes del Objetivo específico 5

Variable dependiente:

1. Sensibilidad a antimicóticos (Tamaño del halo de inhibición antimicótica) en porcentaje.

Variable independiente:

1. Tratamiento

Cruce de Variables:

Para la comprensión de los datos obtenidos, es necesario hacer el cruce de las siguientes variables:

1. Sensibilidad a Clotrimazol vs sensibilidad a Fluconazol
2. Sensibilidad a Clotrimazol vs sensibilidad a Nistatina
3. Sensibilidad a Fluconazol vs sensibilidad a Nistatina

Métodos, técnicas e instrumentos de recolección de datos

El primer contacto se hará con el investigador número 1, el cual capta a la paciente con los criterios clínicos de candidiasis vulvo-vaginal, llenará los datos conforme a la ficha de recolección de datos y por medio de un sorteo de 3 opciones se le asignará un código de muestreo por bloques balanceados.

X= muestra, número= asignación nominal conforme a captación según su llegada, la letra= tratamiento sorteado (A, B, C) por medio de bloques balanceados; este

investigador aplica la codificación que solo él conoce para evitar sesgo de manipulación de datos).

Recolectada la información y firmado el consentimiento informado cumpliendo los criterios de inclusión se envía con el segundo investigador para su procedimiento.

Método de recolección por el investigador número 2 (este personal no conoce la codificación)

Se preparan los equipos y materiales de reposición todos los días para garantizar la estandarización del método. El equipo de recolección contará con:

1. Hisopo estéril (#3)
2. Espéculo descartable
3. Tubo con suero fisiológico
4. Lámina estéril para tinción de Gram
5. Clorhexidina al 2% - Gasas estériles
6. Medios de transporte AMIES con carbón
7. Termo de transporte con refrigerantes
8. Spray fijador
9. Marcador/lápiz de cera

La muestra se recogerá por un médico entrenado aplicando el siguiente procedimiento:

1. Se coloca a paciente en mesa ginecológica
2. Lavado de Manos médico
3. Colocación de guantes estériles
4. Se limpia zona vulvoperineal con técnicas de asepsia y antisepsia
5. Se coloca espéculo descartable
6. Recolección con hisopo estéril desde el fondo del saco posterior
7. Se introduce en su medio de transporte AMIES
8. Segundo hisopado desde el fondo del saco posterior para tubo en suero fisiológico
9. Tercer hisopado para extendido de lámina para tinción de Gram

Se envía la muestra al laboratorio dentro de las 24 horas posterior a su recolección en su termo de transporte.

El tercer investigador recibe las muestras previamente entrenado y supervisado por microbiólogo para su procedimiento.

Los materiales a utilizar a este nivel son:

1. Lámina estéril/Porta objetos
2. Cristal violeta, yodo, acetona y safranina
3. Tubos de ensayo
4. Centrífuga
5. Microscopio
6. KOH (Hidróxido de potasio al 10%)
7. Cubre objetos
8. Mechero de Bunsen
9. Plato Petri x2
10. Agar Saboureaud glucosado reforzado con Cloranfenicol
11. Agar Mueller-Hinton con Dextrosa agregado
12. Autoclave
13. Incubadora
14. Escala de Turbidez de MacFarland 0.5
15. Discos de sensibilidad (clotrimazol, fluconazol y nistatina)

Al recibir las muestras se realiza el siguiente método de recolección de resultados (Parte 1 en las primeras 24 horas):

1. Rotulación adecuada de muestras recibidas
2. Tinción de extendidos para lectura del Gram
3. Centrifugación de muestras al fresco para conseguir una mejor concentración del inóculo y descarte del exceso de suero fisiológico
4. Realizar prueba de KOH con muestra al fresco concentrada
5. Realizar examen microscópico al fresco de muestras concentradas

6. Realizar inoculación de muestras desde el AMIES en Agar Saboureaud previamente preparado e incubado a 32 °C por 24 horas:
 - 65 gr de Agar Saboureaud en 1 litro de agua tetradestilada
 - Reforzado con Cloranfenicol a dosis de 500 mg en 1 litro de Agar preparado

Parte 2 posterior a las primeras 24 horas:

7. Identificación del resultado de cultivo positivo macroscópicamente
8. Identificación de la levadura al microscopio 100x con azul de lactofenol
9. Realización de prueba de tubo germinativo con:
 - 1 ml de suero humano
 - Inoculación de colonias (UFC) dentro de suero con 0.5 de turbidez de McFarland
 - Incubación de 2 horas a 32°C
 - Identificación por microscopio de presencia o no de tubo germinal
10. Agar Mueller-Hinton preparado previamente con:
 - 37 gramos de Agar en 1 litro de agua tetradestilada
 - Agregar 2 gramos de glucosa por cada 100 ml de agar
 - Dejar embeber de 10 a 15 minutos
 - Calentar con agitación frecuente y hervir durante 1 minuto
 - Esterilizar durante 15 minutos a 121°C
 - Enfriar a 45° a 50°C y distribuir en cajas Petri.
11. Distribución de la UFC (unidad formadora de colonias) a 0.5 de escala de turbidez McFarland uniformemente en Agar Mueller-Hinton
12. Colocación de Discos de sensibilidad asignado
13. Incubación a 32 °C durante 24 horas
14. Lectura y medición del halo de inhibición de los discos.
15. Anotación en cuaderno de resultados los datos encontrados.

La calibración del proceso se hará con las cepas para control de calidad:

- a. C. parapsilosis ATCC 22019
- b. C. krusei ATCC 6258

- c. *C. albicans* ATCC 90028
- d. *C. tropicalis* ATCC 750

Plan de tabulación y análisis:

Para el análisis descriptivo del estudio se creó una base de datos en el programa IBM SPSS Statistics versión 22.

Para el análisis estadístico de los datos se creó una base de datos en el programa Infostat versión libre versión 9.

Se realizó análisis estadísticos inferenciales específicas:

- a. Prueba de correlación de Pearson.
- b. ANOVA, Prueba de Shapiro Wilk, Test de Fisher, Grafica QQ-Plots, Prueba de Levene, Test de Tukey

Resultados.

1. Resultados de la variable del objetivo 1. Características sociodemográficas.

De nuestra muestra se encontró que un 64.44% de las participantes tenían entre 20 y 34 años, seguido de un 24,4% menores de 20 años y un 11,11 % tenían más de 35 años. (ver tabla 1)

La escolaridad de las participantes fue en un 46,7% cursó la primaria, un 31,1% educación secundaria, un 15,6% analfabeto y un 6,7% educación universitaria. (ver tabla 2)

En relación al estado civil se encontró que la mayoría de las pacientes en estudio tenían una unión estable en un 57,8%, seguido de casada y soltera en un 22,2% y 20% respectivamente. (ver tabla 3)

La mayor parte de la procedencia de los 45 pacientes que conformaron la muestra fue rural (64,4%) siendo el resto de procedencia urbana (35,6%). (ver tabla 4)

2. Resultados de las variables del objetivo 2. Antecedentes gineco-obstétricos

En relación a la paridad de las pacientes se encontró que casi 2/3 de las pacientes son multíparas (62,2%) y el restante eran nulíparas, (ver tabla 5). De igual manera se observó que la mayoría de las pacientes habían iniciado su vida sexual antes de los 20 años (88,9%) y 5 pacientes del total de participantes habían iniciado su vida sexual después de los 20 años (11,1%), (ver tabla 7).

Para la edad gestacional se observó que 19 de las participantes (42,2%) habían completado entre 24 y 34 semanas de gestación y 16 participantes habían superado las 37 semanas (35,6%), seguido de las pacientes que estaban entre las 34 a 37 semanas y las menores de 24 semanas con una frecuencia de 8 y 2 participantes respectivamente. (ver tabla 6)

En relación en el número de parejas sexuales que las participantes reportaron haber tenido, la mayoría (48,9%) había tenido hasta el momento del estudio 1 pareja sexual, de igual manera, también un 35,6% de las participantes reportaron haber tenido 2 parejas,

el resto de las participantes respondieron haber tenido de 3 a más parejas sexuales (15,5%). (ver tabla 8)

De igual manera en los resultados emitidos por el médico de atención de emergencia se observó que el principal diagnóstico fue Cervicovaginitis en un 37,8% seguido de pródromo de trabajo de parto en un 24%, es de destacar que la amenaza de parto pretérmino ocupó un 17,8% de los diagnósticos totales emitidos por el médico de emergencia, y que un 20% de las participantes tuvieron otros tipos de diagnósticos (traumas obstétricos, pre-eclampsia grave, etc.) (ver tabla 9).

3. Resultados de las variables del objetivo 3.

En relación de la prueba de KOH al fresco se observó que en el 100% de las participantes la prueba fue negativa, sin embargo, en el examen microscópico al fresco 29 de las muestras obtenidas (64,4%) fueron positivas para levaduras y 16 muestras fueron negativas en un 35,6% (ver tabla 10), por otro lado, la tinción de Gram reportó positivo para levadura en un 53,3% de los casos lo que equivale a 24 de las participantes totales del estudio, el resto fueron negativos para levaduras en un 46,7%. (ver tabla 11)

Del total de las 45 participantes que entraron en el estudio, se lograron aislar levadura con características similares a *Candida sp.* en el 100% de los cultivos, de igual manera se confirmó en su totalidad la presencia de levaduras en la prueba microscópica con azul de lactofenol.

En la prueba del tubo germinativo, se encontró que resultó positiva para el 77,8% de las muestras, siendo negativo para el 22,2%, es decir, que solo 35 de las 45 participantes mostraron prueba de tubo germinal positiva. (ver tabla 12)

Según los grupos de tratamiento la resistencia a clotrimazol fue de un 26,7% y resistencia intermedia fue de 20%, el resto de participantes de este grupo fue sensible para éste tratamiento (53,3%); de igual manera, para el grupo que recibió el tratamiento con fluconazol el 40% de los expuestos fue resistente, un 20% presentó resistencia intermedia y el resto de las participantes fue sensible (40%); para el tercer grupo de tratamiento en este caso nistatina se reportó resistencia en un 33,3% de las muestras,

en un 6,7% presentaron resistencia intermedia y el resto de participantes para éste grupo fue sensible en un (60%). En general el 33,3% de los participantes del estudio presentó resistencia al fármaco que se le aplicó y un 51,1% fue sensible según fármaco aplicado. (Ver tabla 13).

Resultados e interpretación del DCA.

Se observó que la correlación entre el tipo de tratamiento y el halo de resistencia para las 45 observaciones tuvo un valor de PEARSON de 0.03, con un valor de $p=0.8587$ (ver tabla 14). De igual manera al valorar la normalidad de los residuos con la prueba de Shapiro-Wilks alcanzó un coeficiente de correlación del 0.75 con un valor de $p=<0.0001$ (ver tabla 15).

En el gráfico QQ PLOT también se valoró la normalidad de la distribución de los residuos encontrándose un valor de $r=0.87$ (ver gráfico 16).

En la prueba de Levene para el análisis de varianza se encontró un valor de $p=0.99$ al analizar la homogeneidad en los residuos (ver tabla 17).

Continuando con el análisis de varianza en el modelo Andeva se encontró que la concentración media era de 66.26 con dos grados de libertad para un valor de $p=0.91$ (ver tabla 18), y la comparación según el test LCD Fisher alfa clasificó las medias bajo la misma categoría con una $p=>0.05$. (ver tabla 19).

Las medias del halo de resistencia al tratamiento clotrimazol fue de 80 con una desviación estándar de 28.47; para los cultivos de *Candida* que fueron tratados con fluconazol la media del halo de resistencia fue de 77.58 con una desviación estándar de 27.31; para los cultivos de *Candida* tratados con nistatina la media fue de 81.77 con una desviación de 26.01 (ver tabla 20 y 21).

En la prueba de Tukey según la varianza de las medias de los tratamientos fueron clasificados en su totalidad dentro de la categoría A con un valor de $p=0.91$ (ver tabla 22).

Análisis y discusión de los resultados

Análisis de los Resultados para el Objetivo específico número 1.

En nuestro estudio pudimos encontrar que el rango de edad predominante de nuestras mujeres en estudio fue de 20 a 34 años, conicidiendo así con otros estudios similares de vaginosis (Ciudad-Reynaud, 2007) que destacan siendo como la edad óptima para la gestación (MINSA, 2011) ubicándolo en un grupo de riesgo para candidiasis vulvovaginal, seguido por las pacientes menores de 20 años por encima de las añosas.

La escolaridad relevante de las mujeres en estudio fue de educación primaria, sumando los grupos de nivel inferior en este caso el analfabetismo, se le atribuye la mayoría de nuestra muestra, por lo que se podría asumir que va de la mano con el déficit de educación en nuestro país (MINED, 2011) ubicando a este sector poblacional como el grupo de mayor riesgo siendo menor educación > riesgo de candidiasis vulvovaginal (Eddy & Iván, 1994).

Otro grupo de riesgo encontrado en nuestro trabajo corresponde a las mujeres casadas o acompañadas llegando al 80% de la muestra, por lo que la presencia de pareja sexual activa sería un factor asociado a la morbilidad de la patología en estudio, datos encontrados coincidiendo en estudios relacionados anteriores (Ciudad-Reynaud, 2007).

La procedencia rural fue predominante en nuestra muestra pudiéndose relacionar con la alta tasa de población rural en éste grupo reportado en Río San Juan (Alcaldía de San Carlos, 2012), por otro lado, se puede asumir a la falta de recursos hídricos potables para el aseo personal diario (INIDE, 2005).

Análisis de los resultados para el objetivo número 2.

Se conoce que la multiparidad es un factor de riesgo asociado a la alta incidencia de secreciones vaginales anormales (Ciudad-Reynaud, 2007), siendo los resultados de nuestro estudio similares predominando en un 62,2% (ver tabla 5). Por otro lado, el factor de riesgo de inicio de vida sexual activa menor de 20 años ha sido superior en sus valores encontrados por lo que se le asocia la presencia de ésta enfermedad a la mayor exposición por contacto sexual a temprana edad (Ac., 2002).

Se reporta el grupo de nuestra muestra con edad gestacional entre 24 y 34 semanas de gestación como el más afectados seguido de las pacientes con más de 37 semanas de gestación, esto nos indica que nuestro trabajo coincide con que ésta patología aumenta el riesgo de complicaciones del embarazo antes del término como APP y Trabajo de parto pretérmino. (Aguin & Sobel, 2015).

El grupo de pacientes de nuestro estudio que predominó, reportó haber tenido solamente 1 a 2 parejas sexuales, por lo que, éste factor de riesgo asociado en este caso múltiples parejas sexuales no se encontró descrita en la muestra estudiada, lo que nos llevaría a pensar que la enfermedad candidiásica vaginal de nuestras pacientes no depende mayoritariamente como una ITS, más bien, como una enfermedad oportunista tal y como lo describen algunos estudios relacionados (Aguin & Sobel, 2015).

La enfermedad predominante diagnosticada en el servicio de emergencia de éste hospital indicó a la cervicovaginitis en primer lugar, seguido de pródromos de trabajo de parto y por último la amenaza pretérmino pensando en sí que existe según nuestra muestra importancia clínica de la presencia de ésta enfermedad con la aparición de complicaciones, cabe destacar a que se logra detectar a la cervicovaginitis no como complicación pero en sí una probable causa de ésta de corto a mediano plazo. (MINSa, 2011).

Análisis de resultados para la variable número 3

Para la obtención de nuestros valores finales, fue necesario la realización de pruebas diagnósticas de laboratorio entre las que encontramos que la prueba de KOH (hidróxido de potasio) al fresco en su totalidad fue negativa al desprendimiento del olor a aminas por lo que en nuestras pacientes estudiadas no se asoció la *Gardnerella vaginalis* con candidiasis vulvo-vaginal.

El examen microscópico al fresco y Gram contiene diferentes valores pero en nuestro estudio solo se tomó en cuenta la presencia o no de levaduras, resultando positivo a levaduras al fresco en un 64.4% de las muestras, en cambio, para el examen por tinción de Gram resultó positivo para levaduras en un 53,3% de las muestras. Tomando en cuenta el resultado de cultivo positivo para el total de nuestra muestra según las

características macroscópicas de las unidades formadoras de colonias verificado con microscopía teñido con azul de lactofenol, nos deja saber que para nuestro proceso se encontró mayor sensibilidad para el examen al fresco que con tinción de gram.

El tubo germinativo es un método simple para determinar con qué tipo de cepa nos estamos enfrentando, siendo TG positivo para cepas de *Candida albicans/dubliniensis* en un 77,8% y TG negativo para cepas no *albicans* en un 22,2%, creándonos un valor sugestivo muy aproximado por el margen de error del 5%. (Verónica, 2011)

Para el análisis descriptivo de la resistencia en base a los grupos de fármacos aplicados se clasificó según el tamaño del halo de inhibición de cada muestra en sensible, resistencia intermedia y resistente (THE NCCLS, 2004) homogenizando los valores variantes en porcentajes tomando el 100% el diámetro de inhibición mínima para clasificarlo como sensible.

Para el grupo al que se le asignó el tratamiento con clotrimazol se encontró con sensibilidad predominando en su mayoría, seguido de resistencia y resistencia intermedia de último lugar.

Para el grupo al que se le asignó el tratamiento con fluconazol se encontró con el mismo porcentaje para sensibilidad y resistencia en un 40% ambas y por último resistencia intermedia.

Para el grupo al que se le asignó el tratamiento con fluconazol se encontró con predominio en cepas sensibles a éste fármaco seguido de resistencia y por último resistencia intermedia.

Estos datos por cada grupo nos demuestra que se encontró resistencia importante para cada grupo totalizando las 45 muestras en 51,1% cepas sensible, 33,3% de cepas completamente resistentes y en el mínimo de 15,6% de cepas con resistencia intermedia. Datos que se analizarán con mayor detalle con otro tipo de análisis estadístico.

I. Análisis de la correlación

El análisis de correlación de Pearson realizado para las variables **halo de resistencia** y **Tratamiento** obtuvo como resultado un coeficiente de correlación ($r = -0.03$), con un **p** (probabilidad aleatoria del suceso) igual a 0.8587, el cual es superior al nivel crítico de comparación $\alpha = 0.05$; por lo tanto, se acepta la hipótesis nula ($H_0: \rho \neq 0$). Esto quiere decir que la respuesta estadística obtenida es una correlación no significativa, lo cual demuestra que no existe correlación entre las variables **halo de resistencia** y **Tratamiento**.

Es así que se confirma que el **diámetro del halo de resistencia** no está asociado con **tipo de tratamiento antifúngico aplicado**, es decir, que nuestro estudio difiere con los resultados expuestos según la revista de microbiología de Brasil en el año 2011 (Dias, de Souza Carvalho Melhem, Szeszs, Filho, & Hahn, 2011) el cual encontró diferencias significativas en el halo de resistencia según el tratamiento.

II. Análisis de la normalidad los residuos

A. Prueba de Shapiro-Wilks

Esta prueba se aplica para diagnosticar la normalidad de los residuos cuando el valor de p es mayor a su nivel crítico $\alpha = 0.05$, sin embargo, en nuestro estudio encontramos una $r = 0.71$ con un valor de **p inferior a 0.0001** por lo cual no se cumple la condición de normalidad de los residuos.

B. GRÁFICO QQ PLOT

La segunda prueba que realizamos para valorar la normalidad de los residuos fue el gráfico de QQ Plot, el cual demuestra que existe una distribución normal cuando el **r de nuestro estudio es menor o igual a 0.75**, sin embargo, encontramos que en nuestra prueba el r es de 0.87 lo cual supera nuestro rango de referencia, por ende, este resultado respalda los datos encontrados en la prueba de Shapiro Wilks confirmando la distribución anormal de nuestro residuo. Lo cual se interpreta de que en una población normal los halos de resistencia generados por *Candida sp.* a diferentes tratamientos varían en relación a la media.

Éstas dos pruebas demuestran que existe resistencia de *Candida sp.* producto de la distribución anormal de la media de sus halos de resistencia, estos datos son similares a

los datos descriptivos previamente encontrados relacionados a la resistencia de *Candida sp.* a los diferentes tratamientos. Con esto podemos concluir que en nuestra población existen cepas de *Candida* resistentes a los fármacos aplicados.

III. Análisis de la Homogeneidad de la varianza de los residuos

A) Prueba de Levene

Al realizar este test se encontró un valor de p =mayor a **0.99** lo que nos indica que se cumple con la homogeneidad de la varianza de los residuos. Tabla X. Y en el gráfico de dispersión se observa que la tendencia de respuesta en la distribución de los residuos es homogénea entre sí variando entre 77,33 y 81,98, es decir, la varianza de nuestras medias se encuentran cercanas entre sí.

B) Gráfico de Dispersión

En este gráfico no se observa una tendencia de respuesta en la distribución de los residuos.

IV. ANDEVA

El ANOVA, aplicando el test de Fisher realizado entre las variables **Tratamiento** y **halo de resistencia**, nos ayudó a determinar la relación que existe entre el tamaño del halo y los diferentes tratamientos aplicados a las colonias de *Candida* aisladas en las secreciones vaginales de las participantes.

No existe un efecto significativo entre el tratamiento aplicado y el tamaño del halo de resistencia lo cual se evidencia por una p con un valor de 0.9150 (probabilidad aleatoria del suceso) que supere el nivel crítico de comparación de $\alpha=0.05$ por lo tanto no se rechaza la hipótesis nula ($H_0 = \mu_1 = \mu_2 = \mu_3 \dots \mu_n$), esto quiere decir que la respuesta estadística no es significativa en la relación causa efecto del tratamiento sobre el tamaño del halo de resistencia. Tampoco existe diferencias internas entre los diferentes tipos de tratamiento que según el test de Fisher, los tres tratamientos se engloban sobre la misma categoría.

Para comprobar éste dato se utilizó la prueba de rangos múltiples o test de Tukey con un error $\alpha=0.05$ que permitió demostrar que no hay diferencia entre el tratamiento y el tamaño del halo de resistencia, se observa solo la categoría **A** para los tratamientos fluconazol, clotrimazol y nistatina que tienen diferentes medias pero sin diferencias significativas entre ellas (ver tabla 22).

Conclusiones

Las características sociodemográficas más significativas de las participantes de nuestro estudio fueron procedencia rural, la edad entre los 20 y 34 años, mujeres que no han llegado a cursar la educación secundaria y que en su mayoría de pareja estable por casamiento o unión libre. Los antecedentes gineco-obstétricas identificadas de mayor frecuencia encontrados destacan la multiparidad, inicio de vida sexual activa menor de 20 años.

El cultivo fue nuestra prueba gold estandar para el aislamiento micótico coincidiendo con la clínica específica que manifiesta la candidiasis vulvo-vaginal; las otras pruebas usadas no fueron positivas para levaduras en el 100% de la participantes. Se encontro resistencia total y resistencia intermedia en casi la mitad de las participantes. Los fármacos a los cuales se presento mayor resistencia fueron el clotrimazol y fluconazol. Sin embargo según los datos del DCA y analisis ANOVA estos niveles de resistencia no justifican el uso masivo de farmacos de espectros superior al clotrimazol en la mujeres embarazadas, por esta razón los resultados de este estudio concuerdan con los resultados de OMS en el informe del 2014 sobre la existencia de resistencia a los antimicoticos y respaldan la posición sobre uso racional de antibiotico.

Recomendaciones

A LOS PACIENTES

- Usar antimicóticos únicamente cuando sean prescritos por el médico de cabecera.

AL MEDICO

- Realizar una historia clínica exhaustiva con el buen interrogatorio así como el examen físico adecuado tomando en cuenta todos los factores de riesgo a la hora de abordar a las pacientes con flujo vaginal anormal.
- Realizar antimicograma cuando no se logre un resultado satisfactorio en el tratamiento inicial.

AL CENTRO DE SALUD.

- Garantizar el abastecimiento de la unidad con los tratamientos antimicóticos diferentes a la clotrimazol para el manejo adecuado de cepas resistentes.

AL MINSA

- Fortalecer el sistema de vigilancia para el uso de fármacos antimicóticos en el tratamiento de candidiasis vulvovaginal en las pacientes femeninas en general.
- Incluir el gold estándar (cultivo) para determinar sensibilidad y cepas específicas como prueba para el diagnóstico oportuno en las candidiasis vulvo-vaginal resistente o recurrente.
- Establecer un programa de formación continua para el manejo de microorganismos resistentes y el uso racional de antibióticos

AL CNDR

- Implementar métodos diagnósticos moleculares para la identificación de genes de resistencia al fluconazol.
- Establecer un programa de identificación de especies patógenas diferentes a *Candida albicans*.

Bibliografía

1. Ac., S. G. (2002). Creencias y prácticas populares sobre lactancia materna y alimentación del niño en Costa Rica.
2. Aguin, T., & Sobel, J. (Junio de 2015). Vulvovaginal candidiasis in pregnancy. *Current infectious disease reports*, 462.
3. Ainamo, J., & Bay, I. (1975). Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. *International Dental Journal*, 25(4), 229-235.
4. Alcaldía de San Carlos. (Agosto de 2012). *Plan de acciones especiales de intervención urbana de cinco comunidades satélites de San Carlos, Río San Juan 2012-2027*. Alcaldía Municipal de San Carlos, RSJ. Río San Juan: Alcaldía de San Carlos.
5. Alvez, C. T., Silva, S., Pereira, L., Williams, D., Azeredo, J., & Henriquez, M. (2014). Efeccte of progesterone on *Candida albicans* vaginal pathogenicity . *Internacional Journal of Medical Microbiology*, 1011-1017.
6. Amador, M. A. (30 de julio de 2014). Causas de hospitalización de pacientes en sala de alto riesgo obstetrico del hospital Militar Escuela Alejandro Davila Bolaños del 1 de abril 2012 al 31 de marzo de 2013. *Causas de hospitalizacion de pacientes en sala de alto riesgo obstetrico del hospital Militar Escuela Alejandro Davila Bolaños del 1 de abril 2012 al 31 de marzo de 2013*. Managua, Managua, Nicaragua: Centro superior de estudios militares General de Division Jose Dolores Estrada Vado.
7. Araj, G., Asmar, R., & Avedissian, A. (2015). *Candida* profiles and antifungal resistance evolution over a decade in Lebanon. *Journal of Infection in Developing Countries*, 997-1003.
8. Arenas, R. (2008). *Micología Médica Ilustrada* (tercera edición ed.). (D. M. Soza, Ed.) México, D. F.: Mc Graw Hill Interamericana.
9. Arosteguí, L. M. (14 de Marzo de 2012). Principales factores de riesgo asociados a mortalidad perinatal en el hospital Bertha Calderon Roque, Managua, en el periodo de enero a diciembre 2010. *Principales factores de riesgo asociados a mortalidad perinatal en el hospital Bertha Calderon Roque, Managua, en el periodo de enero a diciembre 2010*. Managua, Managua, Nicaragua: UNAN-Managua.
10. Barrenetxea Ziarrusta, G. (2002). Vulvovaginitis Candidiásica. *Revista Iberoamericana de Micología*, 22-24.
11. Blandon, T. d. (Febrero de 2013). Gérmenes más frecuentes aislados del tracto genital en embarazadas atendidas en el Hospital “Dr. Fernando Vélez Páiz”, en el período comprendido Diciembre del 2012 – Enero 2013. Managua, Managua, Nicaragua: UNAN.

12. Bonfim-Mendonc, P. d., Altrao Ratti, B., Ribeiro Godoy, J., Negri, M., Alves de Lima, N., Fiorini, A., . . . Estivalet, T. (2014). b-Glucan induces reactive oxygen species production in human neutrophils to improve the killing of *Candida albicans* and *Candida glabrata* isolates from vulvovaginal candidiasis. *PLoS ONE*, *9*(9), e107805. doi:10.1371/journal.pone.0107805
13. Borges, C., Alfaya, T., Costa, R., Rocha, M., Gouvea, C., & Morais, A. (2012). Cancer child patients: Mouth manifestations of anti-cancer therapy. *Revista Saúde e pesquisa*, *5*(3), 587-592.
14. Broe, A., Pottegard, A., Lamont, R., Jørgensen, J., & Damkier, P. (2014). Increasing use of antibiotics in pregnancy during the period 2000-2010: prevalence, timing, category and demographics. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 988-996. doi:10.1111/1471-0528.12806
15. Brooks, G. F., Carroll, K. C., Butel, J. S., Morse, S. A., & Mietzner, T. A. (2011). *JAWETZ, MELNICK Y ADELBERG Microbiología médica* (25a ed.). (J. R. Blengio Pinto, Trad.) Estados Unidos: Mc Graw Hill.
16. Carrillo, C., Vizeu, H., Soares-Júnior, L. A., Fava, M., & Odone Filho, V. (2010). Dental approach in the pediatric oncology patient: characteristics of the population treated at the dentistry unit in a pediatric oncology Brazilian teaching hospital. *Clinics*, *65*(6), 569-573.
17. Castaño, A. J., Brown, G. D., Netea, M. G., & Gow, N. (2014). Metabolism impacts upon *Candida* immunogenicity and pathogenicity at multiple levels. *Trends in Microbiology*, *22*(11), 614-622. doi:10.1016/j.tim.2014.07.001
18. Choukri, F., Benderdouche, M., & Sednaoui, P. (2014). In vitro susceptibility profile of 200 recent clinical isolates of *Candida* spp. to topical antifungal treatments of vulvovaginal candidiasis, the imidazoles and nystatin agents. *Journal de Mycologie Médicale / Journal of Medical Mycology*, *24*(4), 303-307. doi:10.1016/j.mycmed.2014.05.001
19. Ciudad- Raynaud, A. (Julio-septiembre de 2007). Infecciones vaginales por candida: Diagnostico y tratamiento. *Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia*, *53*(3), 159-166.
20. Ciudad-Reynaud, A. (Julio - septiembre de 2007). INFECCIONES VAGINALES POR CÁNDIDA:. *Revista Peruana De Ginecología y Obstetricia*, *53*, 159.
21. CLSI. (2012). Metodo de determinacion de sensibilidad antimicrobiana por dilucion. *Clinical and laboratory standards institute*, M07-A9.
22. Collette, J. R., Zhiu, H., & Lorenz, M. (2014). *Candida albicans* suppresses nitric oxide generation from macrophages via a secreted molecule. *PLoS ONE*, e96203.
23. Cubukcu, C. E., & Güneş, A. M. (2008). Childhood leukaemia: experiences of children and attitudes of parents on dental care. *European journal of cancer care*, *17*(3), 285-289.

24. Deorukhkar, S. C., Saini, S., & Stephen, M. (2014). Non-albicans Candida Infection: An emerging Threat. *Interdisciplinary Perspective on Infectious Diseases*, 1-7.
25. Di Bartolomeo, S., Rodriguez, Marcelo, Sauka, D., & Torres, R. A. (2001). perfil microbiologico en secreciones genitales de embarazadas sintomaticas, en el Gran Buenos Aires Argentina. *Enfermedades infecciosas y microbiologia clinica*, 99-102.
26. Di Bartolomeo, S., Leonino, A., Rodriguez, M., & Torres, R. A. (2007). Balance del contenido Vaginal en el diagnostico diferencial de vaginosis-vaginitis Reaccion inflamatoria vaginal en embarazadas sintomaticas. *Acta Bioquimica Clinica Latinoamericana*, 2(41), 247-258. Fuente: file:///D:/Descargas/Balance%20del%20contenido%20vaginal%20en%20el%20diagn%C3%B3stico%20diferencial%20de%20vaginosis-vaginitis%20Reacci%C3%B3n%20inflamatoria.pdf
27. Di Bartolomeo, S., Rodriguez, M., & Sauka, D. (2001). Perfil microbiologico de secreciones genitales de embarazadas sintomaticas, en el Gran Buenos Aires, Argentina. *Enfermedades infecciosas y microbiologia clinica*, 19(3), 99-102.
28. Dias, L. B., de Souza Carvalho Melhem, M., Szeszs, M. W., Filho, J. M., & Hahn, R. C. (2011). Vulvovaginal candidiasis in Mato Grosso, Brazil: pregnancy status, causative species and drugs tests. *Brazilian Journal of Microbiology*, 1300-1307.
29. Dominguez, F., & Cabrini, R. (1980). *Caries Dental*. Buenos Aires: Mundi.
30. Duarte, A., Márquez, A., Araujo, C., & Pérez, C. (2009). Modalidades de la Prueba del Tubo Germinal. *Revista de la Sociedad Venezolana de Microbiología*, 66-68. Fuente: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=199416353014>
31. Eddy, Z. A., & Iván, A. H. (1994). Conocimientos sobre lactancia materna y aplicación de los diez pasos en las prácticas hospitalarias por el personal de salud del HAN, HBCR, HFVP. Managua, Nicaragua.
32. El Amraoui, B., El Amraoui, M., Cohenb, M., & Fassouanea, A. (2014). Antifongiques anti-Candida et anti-Cryptococcus produits par des micro-organismes marins. *Journal de Mycologie Médicale / Journal of Medical Mycology*, 24(4), e149–e153. doi:10.1016/j.mycmed.2014.04.004
33. El nuevo diario. (22 de Enero de 2014). En Nicaragua aumentaron 15.4% los casos de cáncer infantil.
34. Emidio, T., Maeda, Y., Caldo-Teixeira, A., & Puppim-Rotani, R. (2010). Oral manifestations of leukemia and antineoplastic treatment - a literature review (part II). *Brazilian Journal of Health*, 1, 136-49.
35. Espinoza-Palma, A. (2011). Caries dental en niños de 2-18 años con enfermedades hematológicas, Hospital Manuel de Jesús Rivera, Managua, Nicaragua. Febrero-agosto 2011. *Odovtos, Publicación Científica Facultad de Odontología • UCR(13)*, 24-29.

36. Fan, S., Liu, X., & Liang, Y. (2015). Miconazole Nitrate Vaginal Suppository 1,200 mg versus Oral Fluconazole 150 mg in Treating Severe Vulvovaginal Candidiasis. *Gynecologic and Obstetric Investigation*. doi:10.1159/000371759)
37. Fanning, S., Solis, N., Woolford, C., Filler, S., & Mitchell, A. (2012). Divergent targets of *Candida albicans* biofilm regulator BCR1 in vitro and in vivo. *Eukaryot Cell*, 896-904.
38. Fejerskov, O. (2004). Changing paradigms in concepts on dental caries: consequences for oral health care. *Caries Research*, 182-191.
39. Fidel, P. L., Cutright, J., & Steele, C. (2000). Effects of Reproductive Hormones on Experimental Vaginal Candidiasis. (T. Kozel, Ed.) *Infection and Immunity*, 651-657.
40. Fuentes, M., Hermosilla, G., Alburquenque, C., Falconr, M., Maro, J., & Tapia, C. (2014). caracterizacion de los mecanismos de resistencia a los azoales en aislados clinicos chilenos de *Candida Albicans*. *Revista Chilena de Infectologia*, 511-517.
41. Genc, A., Atalay, T., Gedikoglu, G., zulfikar, B., & Kullu, S. (1998). Leukemic children: Clinical and histopathological gingival lesions. *Journal of Clinical Pediatric Dentistry*, 22, 253-256.
42. Geraldine, G. (21 de Octubre de 2014). Alerta ante el cáncer infantil. *La Prensa, Nosotras*.
43. Gondo, D., Duarte, M., da Silva, M., & de Lima Parada, C. (2010). Abnormal Vaginal Flora in Low-Risk Pregnant Women Cared for by a Public Health Service: Prevalence and Association with Symptoms and Findings from Gynecological Exams. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*, 18(5), 919-27. Fonte: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-11692010000500012&lng=en&nrm=iso&tlng=en
44. Gutierrez Pulido, H., & De la Vara Salazar, R. (2008). Análisis y diseño de experimentos . In: H. Gutierrez Pulido, & R. De la Vara Salazar, *Experimentos de un solo factor (análisis de varianza)* (segunda edición ed., pp. 60-91). México D.F.: McGraw-Hill Interamericana.
45. Haake, S., Newman, M., Nisesngard, R., & Sanz, M. (2007). Microbiología periodontal. In: M. Newman, H. Takei, & F. Carranza, *Periodontología Clínica de Carranza* (pp. 100-117). McGrawHill.
46. Harris, R., Nicoll, A., Adair, P., & Pine, C. (2004). Risk factors for dental caries in young children: a systematic review of the literature. *Community dental health*, 21(1), 71-85.
47. Hernández Sampieri, R., Fernández Collado, C., & Baptista Lucio, P. (2010). *Metodología de la investigación*. México: Mc Graw Hill.
48. Hespanhol, F. L., Tinoco, B. E., Teixeira, H. G., Falabella, M. E., & Assis, N. M. (2010). Manifestações bucais em pacientes submetidos à quimioterapia. *Ciência & Saúde Coletiva*, 15(1), 1085-1094.

49. Hespanhol, F., Tinoco, E., Teixeira, H., Falabella, M., & Assis, N. (2010). Manifestações bucais em pacientes submetidos à quimioterapia. *Ciência & Saúde Coletiva*, 15(1), 1085-1094.
50. Houte, J. v. (1994). Role of Micro-organisms in Caries Etiology. *Journal of dental research*, 672-681.
51. Howard, S., Metzger, M., Wilimas, J., Quintana, Y., Pui, C., Robison, L., & Ribeiro, R. (2008). Childhood cancer epidemiology in low-income countries. *Cancer*, 112(3), 461-472.
52. Ilgenli, T., Oren, H., & Uysal, K. (2001). The acute effects of chemotherapy on the oral cavity. Prevention and management. *Turkish Journal of Cancer*, 31, 93-105.
53. IMSS. (13 de Enero de 2010). *Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud*. Fonte: Diagnóstico y Tratamiento de Candidosis Vulvovaginal en mujeres mayores de 12 años de edad. Guía de Referencia Rápida.: http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/IMSS_609_13_CANDIDOSIS_VULVOVAGINAL/609GRR.pdf
54. INIDE. (2005). III censo Nacional de población y IV vivienda. Managua.
55. Keys, P. (1962). Recent advances in dental caries research. *International Dental Journal*, 12, 443.
56. Kidd, E., & Fejerskov, O. (2013). Changing concepts in cariology: forty years on. *Dental Update*, 40(4), 280-2, 285-6.
57. Lauritano, D., & Petruzzi, M. D.-3. (2013). Dientes careados, ausentes y obturados y anomalías dentales en niños que han superado una leucemia: estudio prospectivo controlado. *Medicina oral, patología oral y cirugía bucal*, 18(1), 36-39.
58. Lazcano-Ponce, E., Salazar-Martinez, E., Gutierrez-Castellón, P., Angeles-Llerena, A., Hernández-Garduño, A., & Viramontes, J. L. (2004). Ensayos clínicos aleatorizados: variantes, métodos de aleatorización, análisis, consideraciones éticas y regulación. *Salud Pública de México*, 559-584.
59. Li, X., Tong, F., Zhang, X., Pan, W., Chen, M., Wang, C., . . . Sun, Y. (April de 2015). Incidence and risk factors of bacterial vaginosis among pregnant women: A prospective study in Maanshan city, Anhui Province, China. *The Journal of obstetrics an gynaecology research*.
60. Llop, A. H., Valdez-Dapena, M. M., & Zuazo, J. L. (2001). *Microbiología y Parasitología Médica* (Vol. I). (L. N. Herrero, Ed.) La Habana: Editorial Ciencias Médicas. Fonte: http://www.segemar.gov.ar/bibliotecaintemin/LIBROSDIGITALES/CubaAguaParametrosBibliografiaVariada/ManualesOPS,%20PNUMA,%20otros/microbiologia_tomoi.pdf
61. Löe, H., Theilade, E., & Jensen, B. (1965). Experimental Gingivitis in Man. *Journal of Periodontology*, 36(3), 177-187.

62. M. García Heredia, S. G. (2006). Prevalencia de Candidiasis Vaginal en embarazadas. Identificación de levaduras y sensibilidad a los antifúngicos. *Revista Argentina de Microbiología*, 38: 9-12.
63. Maciel, J. C., de Castro, C. G., Brunetto, A. L., Leone, D., Pons, L., & da Silveira, H. E. (2009). Oral health and dental anomalies in patients treated for leukemia in childhood and adolescence. *Pediatric blood & cancer*, 53(3), 361-365., 53(3), 361-365.
64. Mahmoudvand, H., Sepahvand, A., Jahanbakhsh, S., Ezatpour, B., & Ayatollahi Mousavi, S. (2014). Évaluation de l'activité antifongique de l'huile essentielle et de divers extraits de *Nigella sativa* et de son composant principal, la thymoquinone, contre des dermatophytes pathogènes. *Journal de Mycologie Médicale / Journal of Medical Mycology*, 24(4), e155–e161. doi:10.1016/j.mycmed.2014.06.048
65. Maldonado, I., Fernández Canigia, L., Vivot, W., Domecq, P., Davel, G., & Córdoba, S. (2011). Evaluación de tres métodos para la detección de la sensibilidad in vitro de especies de *Candida* a los antifúngicos. *Revista Argentina de Microbiología*, 120-126. Fuente: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325-75412011000200010
66. Malmo University. (28 de Octubre de 2014). *Oral Health Database*. Fuente: Oral hygiene indices: <http://www.mah.se/CAPP/Methods-and-Indices/Oral-Hygiene-Indices/Simplified-Oral-Hygiene-Index--OHI-S/>
67. Malmo University. (Septiembre de 2014). *Oral Hygiene Indices*. Fuente: Simplified Oral Hygiene Index | OHI-S: <http://www.mah.se/CAPP/Methods-and-Indices/Oral-Hygiene-Indices/Simplified-Oral-Hygiene-Index--OHI-S/>
68. Mansourian, A., Boojarpour, N., Ashnagar, S., Momen Beitollahi, J., & Shamshiri, A. (2014). L'étude comparative de l'activité antifongique de *Syzygium aromaticum*, *Punica granatum* et nystatine sur *Candida albicans* ; étude in vitro. *Journal de Mycologie Médicale / Journal of Medical Mycology*, 24(4), e163–e168. doi:10.1016/j.mycmed.2014.07.001
69. Marinho, B., & Araújo, S. (2007). O uso de enxaguatórios bucais sobre a gengivite e o biofilme dental. *International Journal of dentistry*, 6(4), 124-131.
70. Mathur, V. P., Dhillon, J. K., & Kalra, G. (2012). Oral health in children with leukemia. *Indian journal of palliative care*, 18(1), 12-8.
71. Medina, C., Cerrato, J., & Herrera, M. (2007). Perfil epidemiológico de la caries dental y enfermedad periodontal en Nicaragua, año 2005. *Universitas*, 1(1), 39-46.
72. Méndez, J. d. (15 de Abril de 2015). Información de Consejo técnico. Managua, Managua, Nicaragua.
73. MINED. (2011). Plan estratégico de educación 2011-2015. Managua, Managua, Nicaragua.

74. MINSA. (2011). Normativa-077. In: *Protocolo para el abordaje de las Patologías más frecuentes del Alto Riesgo Obstétrico* (pp. 14-27). Managua: MINSA.
75. MINSA. (junio de 2013). *GUIA PARA LA ATENCIÓN DE LAS INFECCIONES DE TRANSMISIÓN SEXUAL, Manejo Sindrómico*. Fonte: Ministerio de Salud, Nicaragua: [file:///D:/Descargas/N++113%20\(1\).pdf](file:///D:/Descargas/N++113%20(1).pdf)
76. MINSA. (15 de noviembre de 2014). *MINSA MOODLE*. Fonte: Programa de medicina familiar y comunitaria: <http://www.minsa.gob.ni/moodle/mod/folder/view.php?id=45>
77. Mooney, B., & Barrancos. (2002). *Operatoria Dental* (Tercera ed.). Argentina: Panaméricana.
78. Naglik, J. R., Richardson, J. P., & Moyes, D. L. (2014). Candida albicans Pathogenicity and Epithelial Immunity. *PLoS Pathogens*, 10(8), e1004257. doi:10.1371/journal.ppat.1004257
79. Nelson, S., Lee, W., Albert, J., & Singer, L. (2012). Early maternal psychosocial factors are predictors for adolescent caries. *Journal of dental research*, 91(9), 859-864.
80. Newbrum, E. (1988). *Cariologia*. Sao Paulo: Santos.
81. Newman, M., Takei, Klokkevold, & Carranza. (2010). *Periodontología Clínica de Carranza* (Décima ed.). Medellín, Colombia: McGraw-Hill.
82. Nucci, M., Queiroz-Tellez, F., Alvarado-Matute, T., Tiraboshi, I. N., Cortés, J., Zurita, J., . . . Colombo, A. L. (2013). Epidemiology of Candidemia in Latin America: A Laboratory Based Survey. *PLOS ONE*, e59373.
83. Nyirjesy, P. (diciembre de 2014). Management of persistent vaginitis. *American College of Obstetrics and Gynecologists*, 124(6), 1135-46.
84. Olowe, O. A., Mankanjuola, O. B., Olowe, R., & Adekanle, D. (2014). Prevalence of vulvovaginal candidiasis, trichomoniasis and bacterial vaginosis among pregnant women receiving antenatal care in southwestern Nigeria. *European Journal of Microbiology and Immunology*, 193-197. doi:10.1556/EUJMI-D-14-00027
85. OMS, ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. (1999). *Levantamentos básicos em saúde bucal*. São Paulo: Santos.
86. OPS, Organización Panamericana de la Salud. (11 de Noviembre de 2013). *Organización Panamericana de la Salud*. Fonte: Mortalidad por cáncer está decayendo en algunos países de las Américas: http://www.paho.org/uru/index.php?option=com_content&view=article&id=775:mortalidad-por-cancer-esta-decayendo-en-algunos-paises-de-las-americas-segun-nuevo-informe-de-la-opsoms&Itemid=0

87. Ortiz, R. (01 de Noviembre de 2014). *Tratamiento del cáncer infantil*. Fonte: Hospital Infantil Manuel de Jesus Rivera "La Mascota": <http://lamascota.altervista.org/proyectos/treatment-of-childhood-cancer-in-nicaragua/>
88. Pappas, P. G., Kauffman, C. A., Andes, D., Benjamin Jr, D. K., Calandra, D. K., Edwards Jr, J. E., . . . Walsh, T. J. (2009). Clinical Practice Guidelines for the Management Candidiasis: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. (503-35, Ed.) *Clinical Infectious Diseases*, 48. doi:10.1086/596757
89. Pels, E., & Mielnik-Blaszczak, M. (2012). Oral hygiene in children suffering from acute lymphoblastic leukemia living in rural and urban regions. *Annals of Agricultural and Enviromental Medicine*, 19(3), 529-533.
90. Petersen, P., & Kwan, S. (2011). Equity, social determinants and public health programmes - the case of oral health. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*, 39, 481-487.
91. Pfaller, M. A., Jones, R. N., & Castenheira, M. (2014). Regional data analysis of *Candida non-albicans* strains collerted in United States medical sites over a 6-yaer period. 2006-2011. *Mycoses Diagnosis, Therapy and Prophylaxis of Fungal Diseases*, 602-611. doi:10.1111/myc.12206
92. Piovesan, C., Mendes, F., Antunes, J., & Ardenghi, T. (2011). Inequalities in the distribution of dental caries among 12-year-old Brazilian schoolchildren. *Brazilian oral research*, 25(1), 69-75., 25(1), 69-75.
93. Piura, J. (2012). *Metodología de la investigación científica: Un enfoque integrador* (7a. ed.). Managua.
94. Queiroz, M. (Octubre). *Intochopen*. Fonte: Gingival Indices: State of Art: <http://cdn.intechopen.com/pdfs-wm/20291.pdf>
95. Rajendran, R., Sherry, L., Lappin, D., Nile, C., Smith, K., Williams, C., . . . Ramage, G. (2014). Extracellular DNA release confers heterogeneity in *Candida albicans* biofilm formation. *BMC Microbiology*, 303, 1-9.
96. Rayo, M. L. (31 de octubre de 2004). Situacion de las infecciones de transmision sexual de las mujeres ingresadas en el servicio de alto riesgo obstetrico del Hospital Escuela Fernando Velez Paiz, en el periodo 1 de agosto al 31 de octubre del 2004. *Situacion de las infecciones de transmision sexual de las mujeres ingresadas en el servicio de alto riesgo obstetrico del Hospital Escuela Fernando Velez Paiz, en el periodo 1 de agosto al 31 de octubre del 2004*. Managua, Managua, Nicaragua: UNAN.
97. Recolons, M., López, J., Campillo, M., Küstner, E., & Vidal, J. (2006). Estado buco-dental y mucositis oral. Estudio clínico en pacientes con enfermedades hematológicas. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Oral*, 11, 497-502.

98. Ricci A, P., Contreras M., L., & Contreras S., L. (2010). Vaginosis Citolítica: Un Diagnóstico diferencial poco frecuente de vulvovaginitis micótica a repetición. *Revista Chilena de Ginecología y Obstetricia*, 194-198.
99. Richter, S. S., Galask, R. P., Messer, S. A., Hollis, R. J., Diekema, D. J., & Pfaller, M. A. (2005). Antifungal Susceptibilities of Candida Species Causing Vulvovaginitis and Epidemiology of Recurrent Cases. *Journal of Clinical Microbiology*, 43(5), 2155–2162. doi:10.1128/JCM.43.5.2155–2162.2005
100. Roberts, C. L., Algert, C. S., Rickard, K. L., & Morris, J. M. (2015). Roberts, C. L., Algert, C. S., Rickard, K. L., & Morris, J. M. (2015). Treatment of vaginal candidiasis for the prevention of preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *Systematic Reviews*, 4-31.
101. Rodero, L., Cordoba, S., Vivot, W., Campo, M., Cordfield, P., Olguin, C., . . . Whonet, R. (2006). Método de difusión con discos para la determinación e sensibilidad a fluconazol en aislamientos de Candida spp. *Revista Argentina de Microbiología*, 155-163.
102. Selwitz, R., Amid, I. I., & Pitts, N. (2007). Dental caries. *The Lancet*, 369(9555), 51-59.
103. Sherrard, J., Donders, G., White, D., & Jensen, J. S. (2011). European (IUSTI/WHO) guideline on the management of vaginal discharge, 2011. *International Journal of STD & AIDS*, 22, 421-429. doi:10.1258/ijsa.2011.011012.
104. Silva Gonzales, M. (27 de Noviembre de 2007). *Candida Albicans*. Fonte: Microbiología y parasitología: <http://candidalbicans.blogspot.com/2007/11/diagnostico.html>
105. The academy of prosthodontics. (2008). *The glossary of prosthodontic terms*. New York.
106. THE NCCLS. (mayo de 2004). Method of Antifungal Disk Diffusion Susceptibility Testing of Yeast; Approved Guideline. *The National Committee for Clinical Laboratory Standards*, 23(06), 11.
107. Touzon, M., Losada, M., Eliseht, M. C., Menghi, C., Gatta, C., Santa Cruz, G., . . . Perazzi, B. (2014). Evaluación de la disfunción vaginal en mujeres embarazadas sintomáticas y asintomáticas mediante la utilización de los estados vaginales básicos (EVB) y su comparación con el estudio microbiológico convencional. *Revista Argentina de Microbiología*, 182-187.
108. Uwamahoro, N., Verna-Guar, J., Shen, H.-H., Qu, Y., Lewis, R., Lu, J., . . . Traven, A. (2014). The pathogen Candida albicans hijacks Pyroptosis for escape from macrophages. *mBio*, 5(2), e00003-14. doi:10.1128/mBio.00003-14.
109. Valsecchi, M., Tognoni, G., Bonilla, M., Moreno, N., Baez, F., Pacheco, C., . . . Masera, G. (2004). Clinical epidemiology of childhood cancer in Central America and Caribbean countries. *Annals of Oncology*, 15(4), 680-685.

110. Verónica, T. C. (2011). Identificación de especies de Candida. Antioquia, Antioquia, Colombia.
111. Watson, M. C., Grimshawb, J. M., Bonda, C. M., Mollisonc, J., & Ludbrook, A. (2002). Oral versus intra-vaginal imidazole and triazole anti-fungal agents for the treatment of uncomplicated vulvovaginal candidiasis (thrush): a systematic review. *BJOG: an International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 109, 85--95. Fuente: <http://onlinelibrary.wiley.com/enhanced/doi/10.1111/j.1471-0528.2002.01142.x/#readcube-epdf>
112. Werner, S., Phillips, C., & Koroluk, L. (2012). Association between childhood obesity and dental caries. *Pediatric dentistry*, 34(1), 23-27.
113. WHO. (2014). *Antimicrobial Resistance Global Report on Surveillance 2014*. Geneva : World Health Organization 2014.
114. Xavier, A., & Hedge, A. (2010). Preventive protocols and oral management in childhood leukemia - the pediatric specialist's role. *Asian Pac J Cancer Preventive*, 11(39), 39-43.
115. Zapata G, F., & Cardona C, N. (2012). Lo que debemos sabres los metodos de sensibilidad antifungicos. *Revista CES Medicina*, 71-83.
116. Zhang, J.-y., Liu, J.-H., Liu, F.-D., Xia, Y. H., Wang, J., Liu, X., . . . Huang, X.-T. (Abril de 2014). Vulvovaginal candidiasis: species distribution, fluconazole resistance, and drug efflux pump gene overexpression. *Mycosis*, 584-591.

Anexos

ANEXO 1. Ficha de recolección de Datos:

I. Características Sociodemográficas.

Código del paciente:

Edad:

Fecha de nacimiento:

Procedencia: Rural Urbana

Escolaridad: Ninguno Primaria Secundaria
Universidad

Estado Civil: Soltera Unión Estable Casada
Viuda Otros

II. Datos Gineco-obstétricos

1. Paridad: Nulípara Multípara

2. Edad Gestacional: Menor de 24 semanas 24-34 semanas

34-37 semanas Mayor de 37 semanas

3. Diagnóstico de Emergencia: Amenaza de Parto Pre término

Candidiasis vulvo-vaginal trabajo de Parto Otros

ANEXO 3. Cronograma de Actividades

Actividad	Mes				
	Octubre		Noviembre		
	01-20	21-31	01-10	11-20	21-30
Preparación de Reactivos y materiales	X				
Valoración por el comité de Ética	X				
Recolección de muestras		X	X		
Cultivo de Muestras		X	X		
Cultivo para medir sensibilidad			X	X	
Documentación de los resultados				X	
Análisis de los resultados					X
Redacción del Artículo					X
Entrega de informe final					X

ANEXO 4. Gastos de materiales

Número	Código	Equipo	Cantidad	Unidad de medida	Precio unitario dólares americanos	Precio dólares americanos
1	14-907-10	Isopos de transporte	1	Paquete de 100 uds	29.00	29
2	1189w59	Guantes médicos azul nitrile talla M	2	Caja / 100	15.00	30
3		Lámina porta objeto estéril	4	Caja / 72	5.00	20
4						
5	NC-7917600	Clorhexidina 2%	1	Litro	40.99	40.99
6		Termo de transporte	1	10 lts	50.00	50
7	NC0304114	Solución salina	3	1000 ml	8.00	24
8		Espéculos vaginales	100	cantidad	1.25	125
9	C975D56	Agar Sabraud glucosado con antibiótico	1	500 gr	75.00	75
10		Agar Mueller-Hilton	1	500 gr	80.00	80
11		Reactivo para prueba KOH	1	500 gr	40.00	40
12		Reactivo para tinción de Gram	1	Frasco	23.00	23

13		Cepas control de Calidad a. C. parapsilosis ATCC 22019 b. C. krusei ATCC 6258 c. C. albicans ATCC 90028 d. C. tropicalis ATCC 750	4	Cantidad		
14		Disco de sensibilidad Fluconazol	15	cantidad	4.00	60
15		Disco de sensibilidad Nistatina	15	Cantidad	4.00	60
16		Disco de sensibilidad Clotrimazol	15	Cantidad	4.00	60
17		Transporte del personal	3	participantes	150.00	150
18		Alimentación durante la recolección de la muestra	3	participantes	75.00	75
TOTAL						1,016.99

ANEXO 5. ORGANIGRAMA.

Investigador principal:

- Coordina el correcto cumplimiento del protocolo y garantizamos que se da adecuadamente el cumplimiento de ciegos, aleatorización y coordinación entre las unidades.
- Garantizará el adecuado manejo de fondos y recursos.
- Realizará la rendición de cuentas del fondo usado.
- Realización del análisis de los datos

Investigadores secundarios

- Garantía de la adecuada recolección de muestras según el protocolo.
- Garantizará el transporte de las muestras del sitio de recolección al sitio de procesamiento.
- Serán los encargados de llenar ficha de recolección de datos.
- Realización de las pruebas diagnósticas y pruebas de sensibilidad garantizando que se cumplan las guías planteadas para unos resultados fidedignos.

Hospital Luis Felipe Moncada

- Proveerá el espacio adecuado para el reclutamiento de participantes.
- Garantizará la entrega de resultado a la paciente y su archivo en expediente clínico.
- Garantizará el diagnóstico clínico preciso por médico gineco-obstetra para la recolección de la muestra.
- Garantizará la organización del comité ético para valorar protocolo.

Laboratorio Bioanálisis.

- Realizará el procesamiento de muestras. Cultivo aislamiento y cultivo sensibilidad.
- Tramitará la adquisición de reactivos con proveedores y controlará el flujo de muestras.
- Entregará base de datos según el requerimiento del protocolo.
- Seguirá protocolo para garantizar la técnica de doble ciego.

ANEXO 6. CONSENTIMIENTO INFORMADO

Grupo de investigación de resistencia de Candida sp.

Éste consentimiento informado se dirige a las mujeres en la segunda mitad de embarazo atendidas en el servicio de emergencia del hospital Bertha Calderón Roque.

Investigadores:

Br. Armando Suárez Solís

Br. Ismael Castillo Gómez

Br. Luis Octavio Carranza

Médicos en servicio social

UNAN – MANAGUA

Introducción.

Somos Médicos en Servicio Social de la UNAN – MANAGUA quienes elaboramos ésta tesis monográfica. Estamos investigando sobre las infecciones vaginales por Candida sp. Que es muy común en mujeres embarazadas. Le voy a dar información e invitarle a participar de esta investigación. No tiene que decidir hoy si participar o no en esta investigación. Antes de decidirse, puede hablar con alguien que se sienta cómodo sobre la investigación. Puede que haya algunas palabras que no entienda. Por favor, me para según le informo para darme tiempo a explicarle. Si tiene preguntas más tarde, puede preguntarme a mí, al doctor que investiga o a miembros del equipo

Propósito.

La infección vaginal por Candida es una enfermedad común en la mujer y más aún en las embarazadas, se ha notado que el tratamiento local que se utiliza en nuestro país no es suficiente para combatir la enfermedad como lo son los óvulos de clotrimazol, pretendemos demostrar qué tan resistente es ésta enfermedad para así dar pautas y brindar un mejor manejo medicamentoso.

Intervención

Sí decide participar en el siguiente estudio, se le explicará paso a paso el procedimiento a seguir; solamente en cuanto su médico de emergencia le haga una revisión ginecológica de rutina y detecta que cursa con ésta enfermedad se procederá a introducir un espéculo vaginal y con un aplicador se tomarán dos muestras de secreción, no sentirá dolor, toma poco tiempo, no presentará ninguna complicación y se guardará confidencialidad.

Se seleccionan los participantes al acudir espontáneamente al servicio de emergencia de ésta unidad y presentar embarazo en su segunda mitad de período con la enfermedad antes descrita.

Su participación en esta investigación es totalmente voluntaria. Usted puede elegir participar o no hacerlo. Tanto si elige participar o no, continuarán todos los servicios que reciba en esta clínica y nada cambiará. Usted puede cambiar de idea más tarde y dejar de participar aun cuando haya aceptado antes.

Si usted participa en esta investigación estará aportando al dar pautas en mejorar la calidad de atención de las mujeres en las que usted y su familia en un futuro serán beneficiadas con un tratamiento medicamentoso exitoso.

Con esta investigación, se realiza algo fuera de lo ordinario en su comunidad. Es posible que si otros miembros de la comunidad saben que usted participa, puede que le hagan preguntas. Nosotros no compartiremos la identidad de aquellos que participen en la investigación. La información que recojamos por este proyecto de investigación se mantendrá confidencial. La información acerca de usted que se recogerá durante la investigación será puesta fuera de alcance y nadie sino los investigadores tendrán acceso a verla. Cualquier información acerca de usted tendrá un código en vez de su nombre. Solo los investigadores sabrán cuál es su código y se mantendrá la información encerrada en cabina con llave. No será compartida ni entregada a nadie.

Usted no tiene por qué tomar parte en esta investigación si no desea hacerlo. Puede dejar de participar en la investigación en cualquier momento que quiera. Es su elección y todos sus derechos serán respetados.

He sido invitado a participar en la investigación sobre la resistencia medicamentosa de la Candidiasis vulvo-vaginal, entiendo que tomaran una muestra de secreción vaginal por especuloscopia. He sido informado de que los riesgos son mínimos y pueden incluir solo lesión leve de mucosa vaginal por el espéculo. Sé que puede que no haya beneficios para mi persona. Se me ha proporcionado el nombre de un investigador que puede ser fácilmente contactado usando el nombre y la dirección que se me ha dado de esa persona. He leído la información proporcionada o me ha sido leída. He tenido la oportunidad de preguntar sobre ella y se me ha contestado satisfactoriamente las preguntas que he realizado. Consiento voluntariamente participar en esta investigación como participante y entiendo que tengo el derecho de retirarme de la investigación en cualquier momento sin que me afecte en ninguna manera mi cuidado médico. Al aceptar la participación garantizo con todos los siguientes criterios:

Criterios para la recolección de muestra de exudado vaginal

Criterios	Cumple
Sin tratamiento local o general previo	
Abstinencia sexual por 24 horas o más	
No duchas vaginales previas	
No uso de lubricantes	
Ausencia de otros fluidos (sangre, heces, semen)	
Firma de la Paciente	

Nombre del Participante _____

Firma del Participante _____

Fecha _____ Día/mes/año

Si es analfabeto Un testigo que sepa leer y escribir debe firmar (si es posible, esta persona debiera seleccionarse por el participante y no debiera tener conexión con el equipo de investigación). Los participantes analfabetos debieran incluir su huella dactilar también. He sido testigo de la lectura exacta del documento de consentimiento para el potencial participante y el individuo ha tenido la oportunidad de hacer preguntas. Confirmando que el individuo ha dado consentimiento libremente.

Nombre del testigo _____

Firma del testigo _____

Huella dactilar del participante _____

Fecha _____ Día/mes/año

He leído con exactitud o he sido testigo de la lectura exacta del documento de consentimiento informado para el potencial participante y el individuo ha tenido la oportunidad de hacer preguntas. Confirmando que el individuo ha dado consentimiento libremente.

Nombre del Investigador _____

Firma del Investigador _____

Código de la muestra _____

Fecha _____ Día/mes/año

ANEXO 7. Operacionalización de las variables

1. Variables para el objetivo número 1

Variable	Concepto	Indicador	Escala/Valor
Edad	Tiempo transcurrido en años desde el nacimiento hasta el momento de la entrevista referido por la paciente	Años	Menor de 20 20-34 35 a más
Escolaridad	Nivel máximo de estudio alcanzado referido por la embarazada al momento del estudio	Nivel académico alcanzado	Ninguno Primaria Secundaria Universidad
Estado civil	Situación de las personas determinadas por su relación de familia y/o ordenamiento jurídico	Condición	Casada Unión estable Soltera Otros
Procedencia	Área geográfica de residencia habitual	Origen	Rural Urbana

2. Variables para el objetivo número 2

Variable	Concepto	Indicador	Escala/Valor
Paridad	Clasificación de una mujer por el número de niños parido	cualitativo	nulipara Multipara
Edad gestacional	Edad del desarrollo fetal expresado en semanas	Semanas	Menor de 24 SG 25 a 35 SG 36 a 37 Mayor de 38
Diagnóstico de emergencia	Patología que establece el médico al llegar a la emergencia	Expediente	-Amenaza de parto pretérmino -Cervicovaginitis -Pródromo de Trabajo de parto -Otros
IVSA	Edad en que la paciente inicio a tener relaciones sexuales	Años	Menor de 20 años Mayor de 21 años
Numero de parejas sexuales	Cantidad de compañeros sexuales que ha	Cantidad expresada en Numero	1 2 3

	tenido la paciente hasta la fecha		Más de 3
--	-----------------------------------	--	----------

3. Variables para el objetivo número 3

Variable	Concepto	Indicador	Escala/Valor
Resultado de la prueba de KOH	Prueba diagnóstica que consiste en la reacción del hidróxido de potasio con bacterias liberadoras de aminas	Desprendimiento del olor a aminas característica al momento de mezclar el fresto con al reactivo	Positivo Negativo
Resultado de la prueba al Fresco	Examen microscópico al fresco que identifica la presencia de levaduras	Identificación de la presencia de levaduras por microscopía	Positivo Negativo
Resultado de la prueba de tinción de GRAM	Técnica utilizada para diferenciar diferentes tipos de microorganismos bacterias , hongos	cualitativo	Positivo Negativo
Aislamiento de levadura en Cultivo	Medio diagnóstico por medio del aislamiento del agente en agar específico.	Identificación macroscópica de las UFC (unidades formadoras de colonias) con las características de Candida sp.	Positivo Negativo
Prueba de Azul Lactofenol	Tinción de azul de lactofenol para la mejor identificación de las colonias de hongos de los cultivos positivos	Identificación de la morfología característica de las levaduras	Positivo Negativo
Prueba de Tubo germinativo	Prueba microscópica para la identificación sugestiva de cepas de Candida albicans/dublinskiensis y no albicans	Presencia del tubo germinal características de C. albicans en más de 5 por campo	Positivo Negativo

4. Variables para el objetivo número 4

Antimicograma con clotrimazol	Tamaño del halo de inhibición expresado por la sensibilidad del fármaco aplicado en un medio de cultivo	Medición en milímetros de diámetro del halo de inhibición	Sensible >19 mm Intermedio 19 a 11 mm Resistente <11 mm
Antimicograma con fluconazol	Tamaño del halo de inhibición expresado por la sensibilidad del fármaco aplicado en un medio de cultivo	Medición en milímetros de diámetro del halo de inhibición	Sensible >18 mm Intermedio 18 a 15 mm Resistente <15 mm
Antimicograma con nistatina	Tamaño del halo de inhibición expresado por la sensibilidad del fármaco aplicado en un medio de cultivo	Medición en milímetros de diámetro del halo de inhibición	Sensible >14 mm Intermedio 14 a 10 mm Resistente < 10 mm
Tamaño del halo de inhibición Antimicograma/ % de inhibición	Porcentaje de inhibición del halo de cada disco de sensibilidad	Valor porcentual tomando como 100% al valor mínimo establecido para sensibilidad de cada fármaco según la CLSI M44-A	Abierto

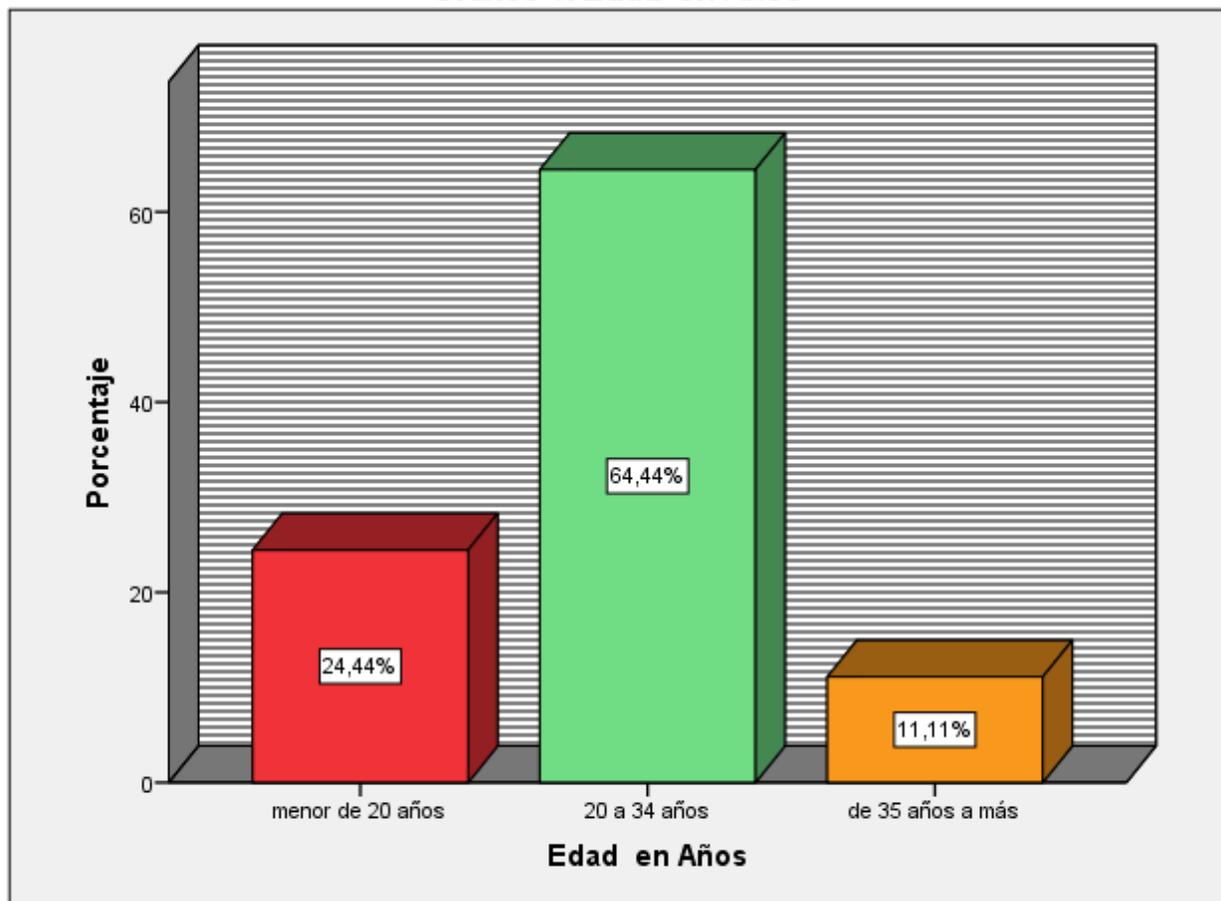
ANEXO 8. Tablas y gráficos

Tabla 1. Edad en Años

	Frecuencia	Porcentaje
menor de 20 años	11	24.4
20 a 34 años	29	64.4
de 35 años a más	5	11.1
Total	45	100.0

a. Fuente: Encuesta

Gráfico 1. Edad en Años



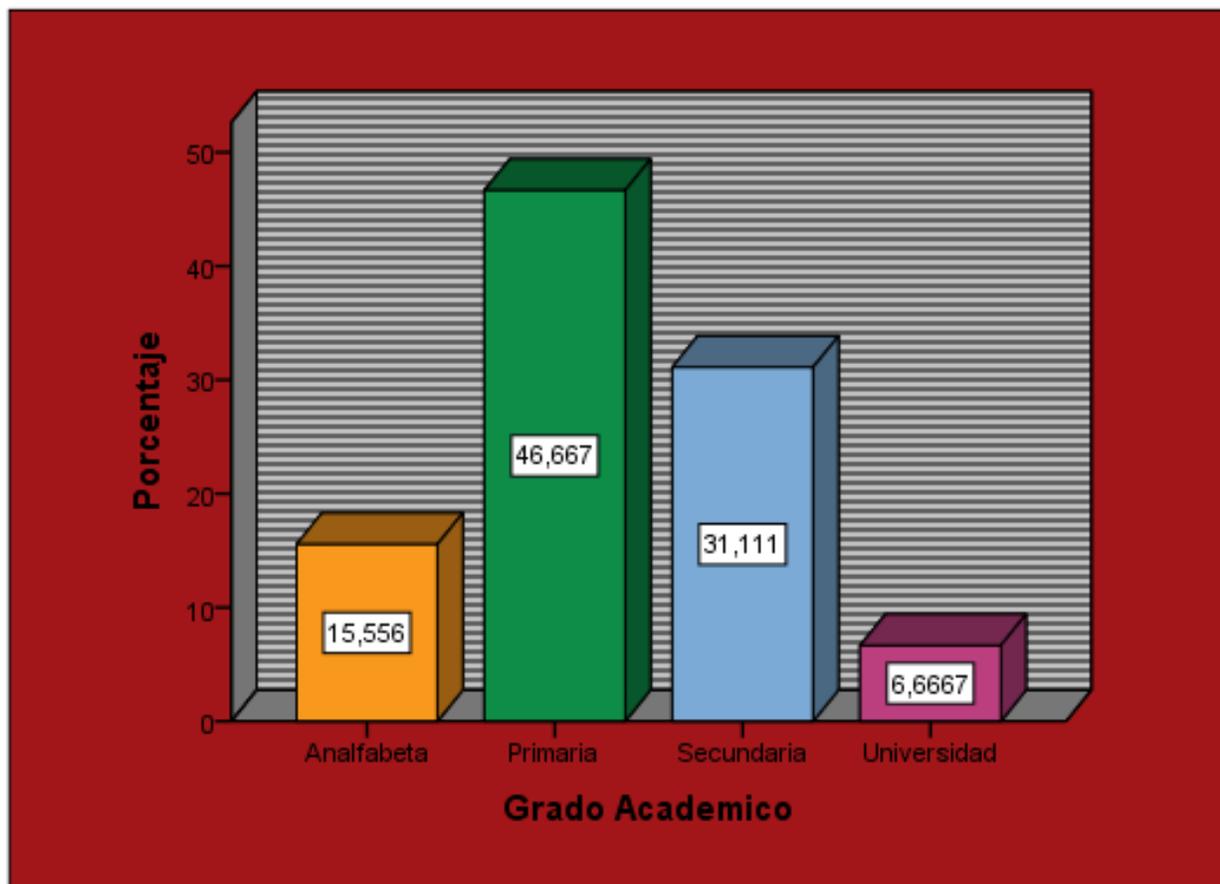
Fuente: Tabla 1

Tabla 2. Escolaridad

Grado Académico	Frecuencia	Porcentaje
Analfabeta	7	15.6
Primaria	21	46.7
Secundaria	14	31.1
Universidad	3	6.7
Total	45	100.0

Fuente: Encuesta

Gráfico 2. Escolaridad



Fuente: Tabla 2.

Tabla 3. Estado Civil

	Frecuencia	Porcentaje
Soltera	9	20.0^a
Unión Estable	26	57.8
Casada	10	22.2
Total	45	100.0

a. Fuente: Encuesta

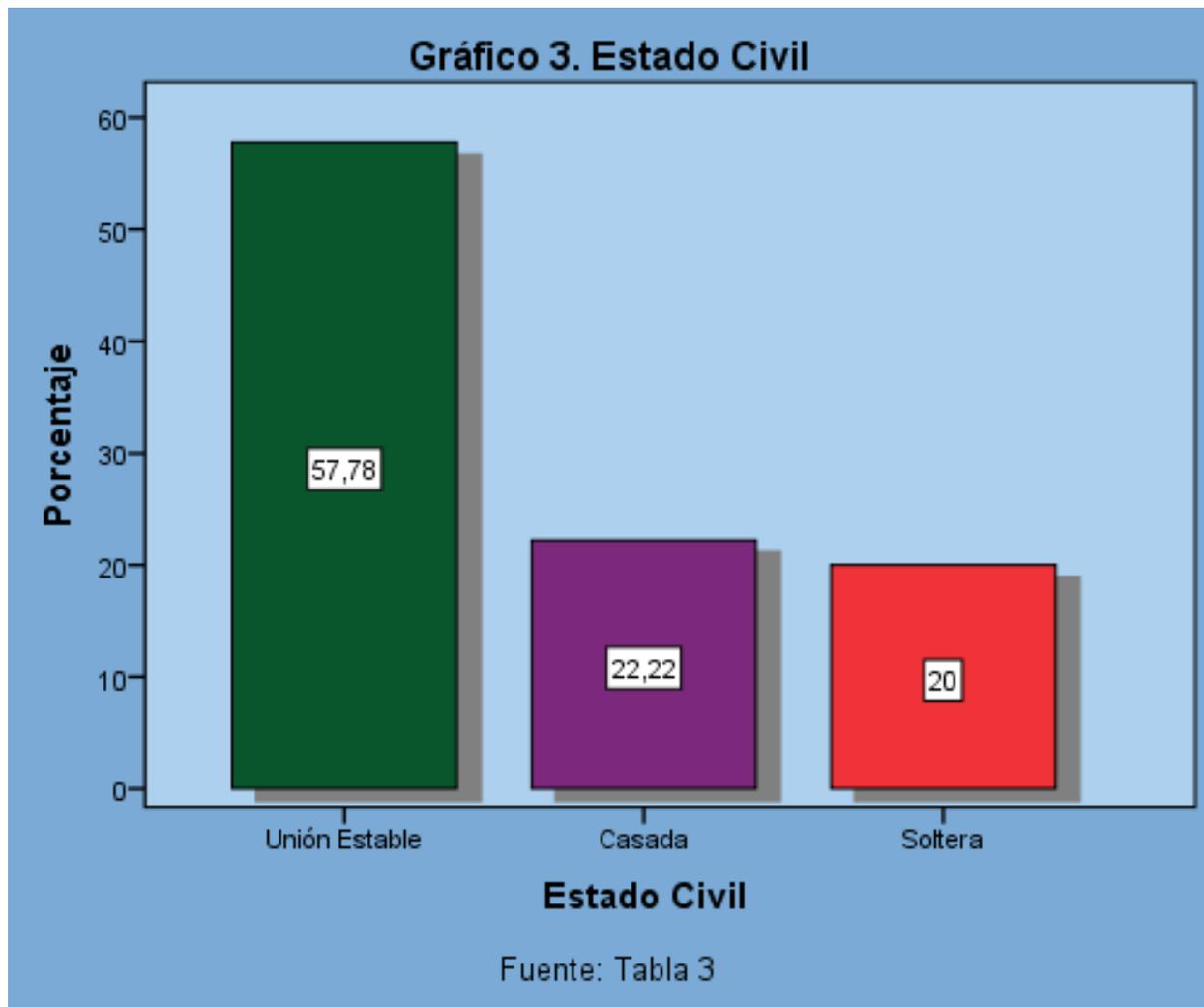
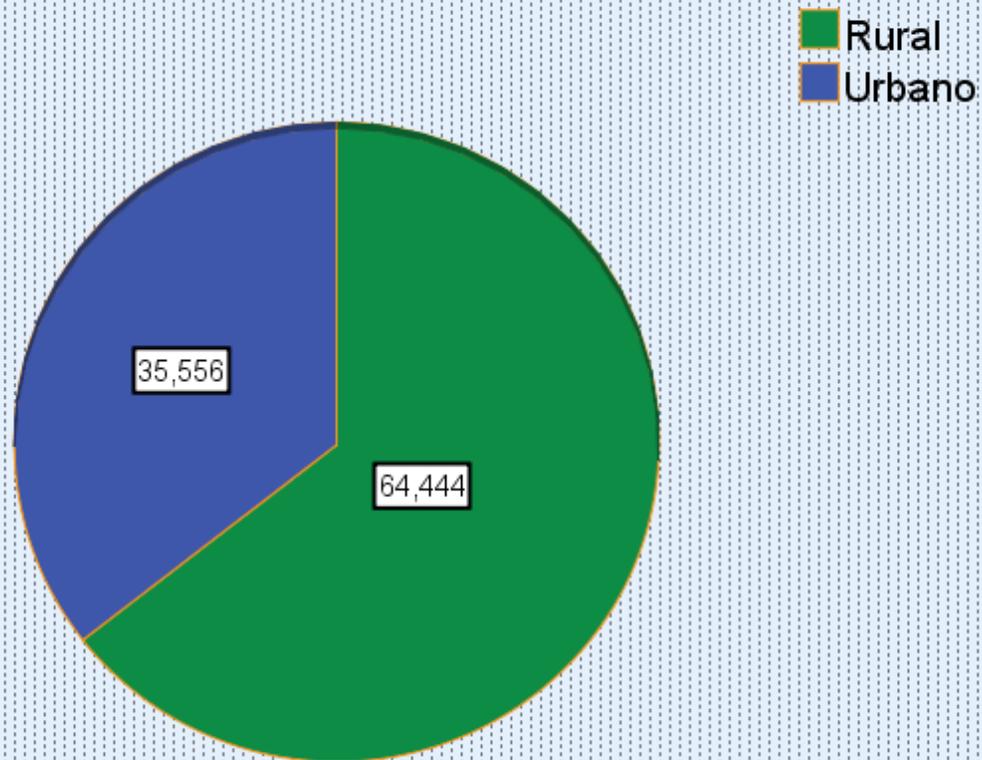


Tabla 4. Procendencia					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
	Rural	29	64.4	64.4	64.4
	Urbano	16	35.6	35.6	100.0
	Total	45	100.0	100.0	
Fuente: Encuesta					

Gráfico 4. Procedencia



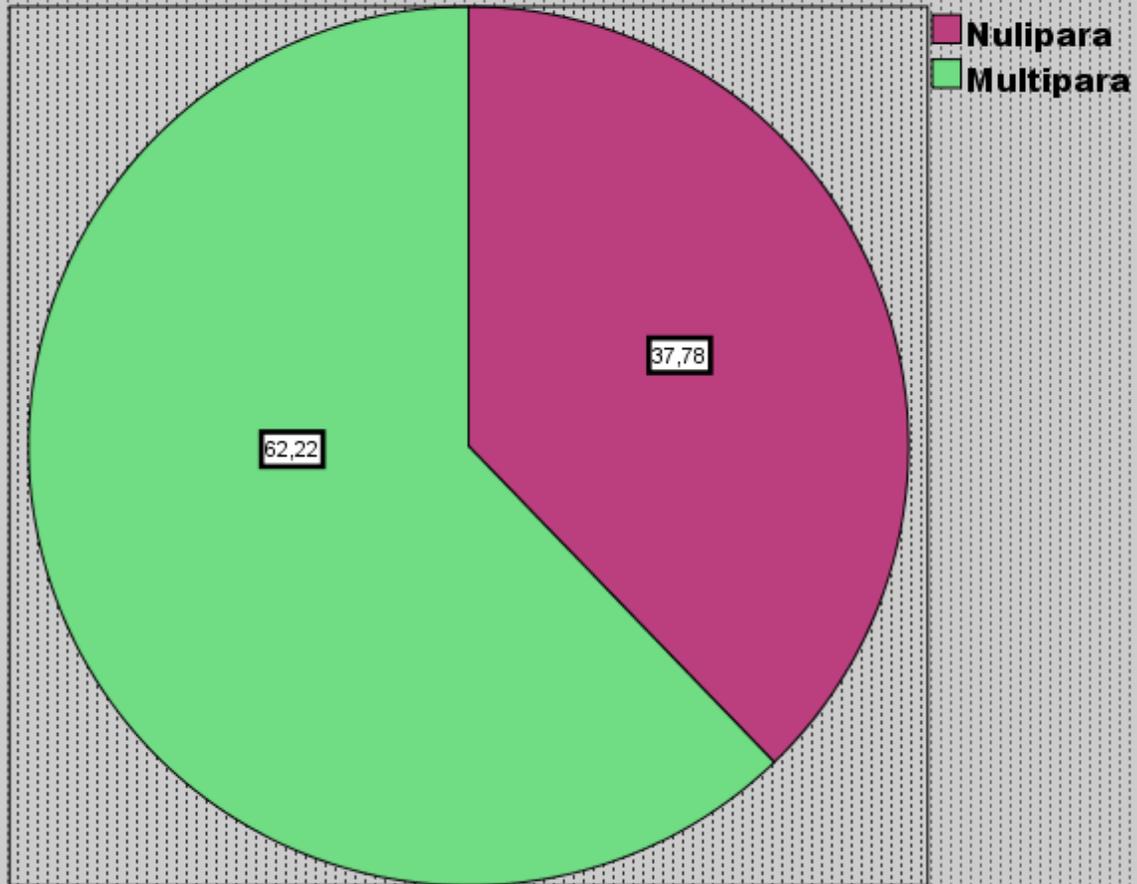
Fuente: Tabla 4

Tabla 5. Paridad

	a	
	Frecuencia	Porcentaje
Nulípara	17	37.8
Múltipara	28	62.2

Fuente: Encuesta

Gráfico 5. Paridad



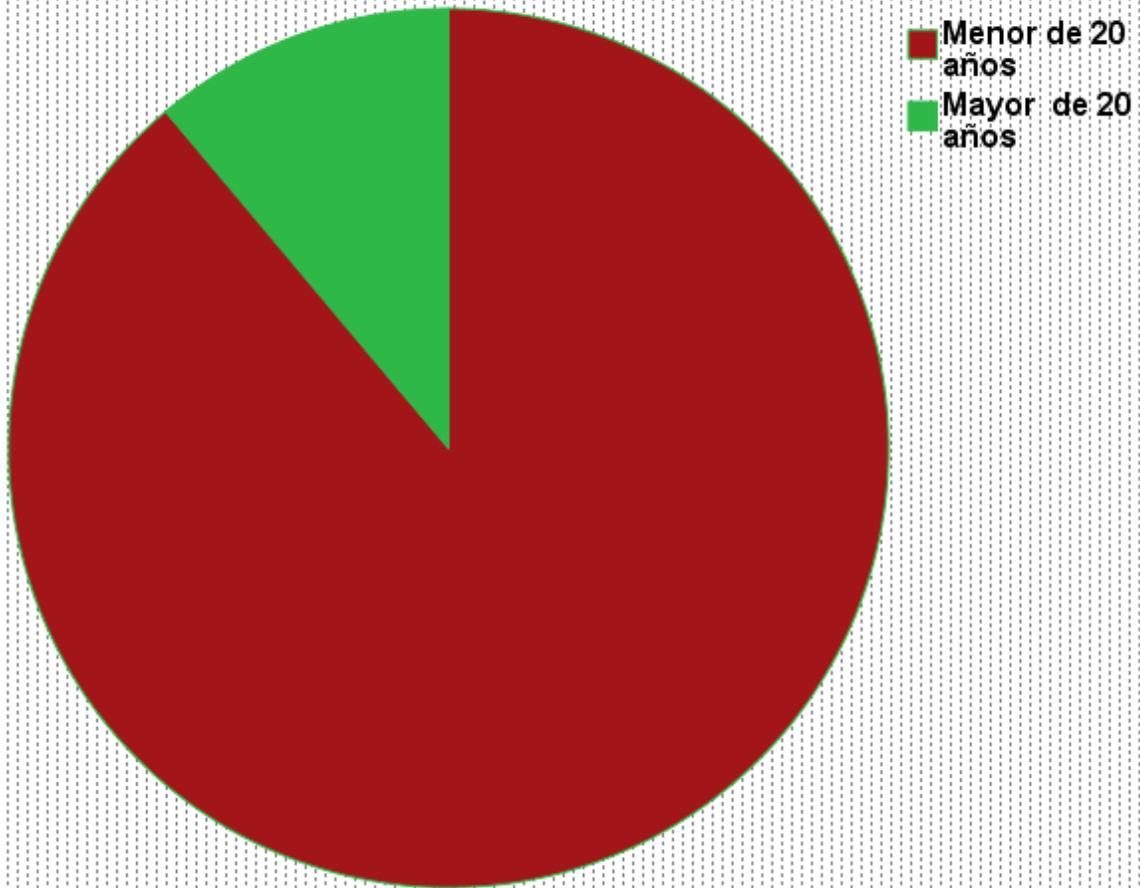
Fuente: Tabla 5.

Tabla 6. Inicio de vida sexual activa

	Frecuencia	Porcentaje
Menor de 20 años	40	88.9
Mayor de 20 años	5	11.1
Total	45	100.0

Fuente: Encuesta

Gráfico 6. Inicio de vida sexual activa

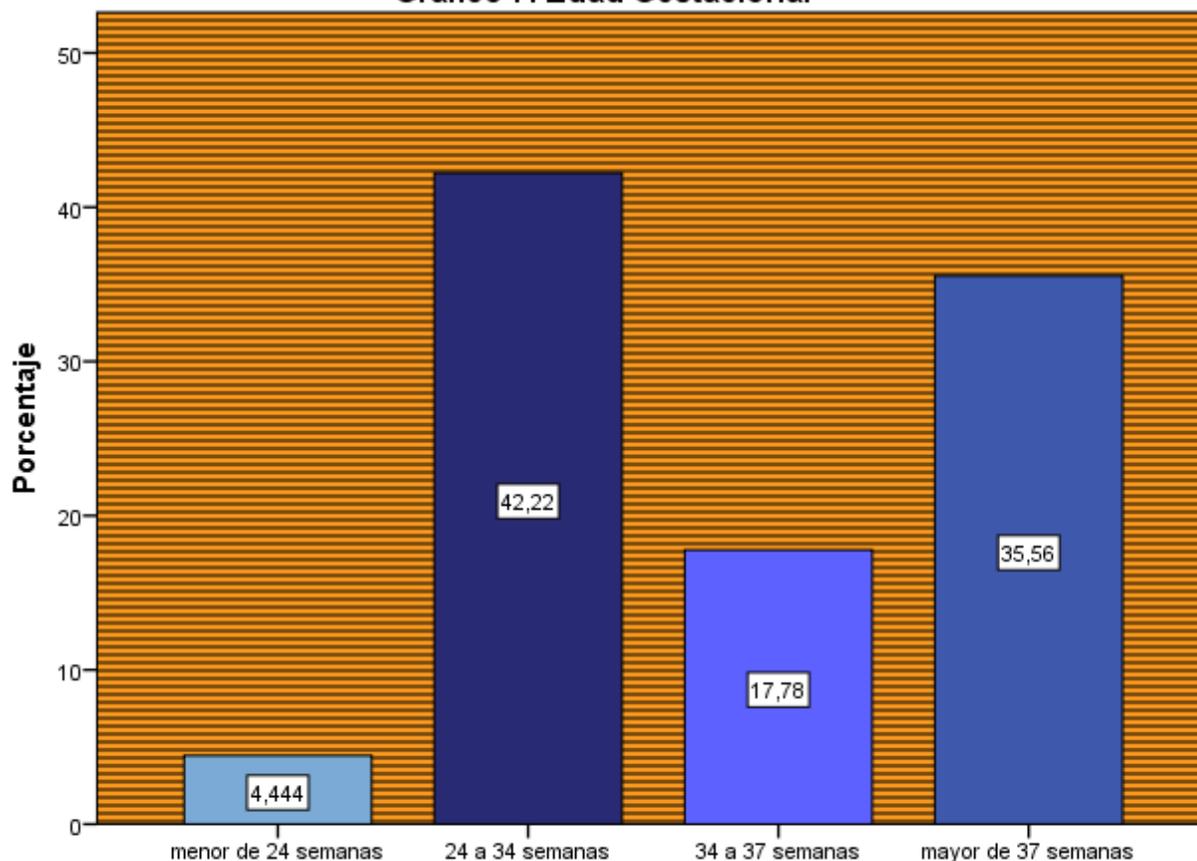


Fuente: Tabla 6.

Tabla 7. Edad Gestacional

	<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje</i>
menor de 24 semanas	2	4.4
24 a 34 semanas	19	42.2
34 a 37 semanas	8	17.8
mayor de 37 semanas	16	35.6

Gráfico 7. Edad Gestacional

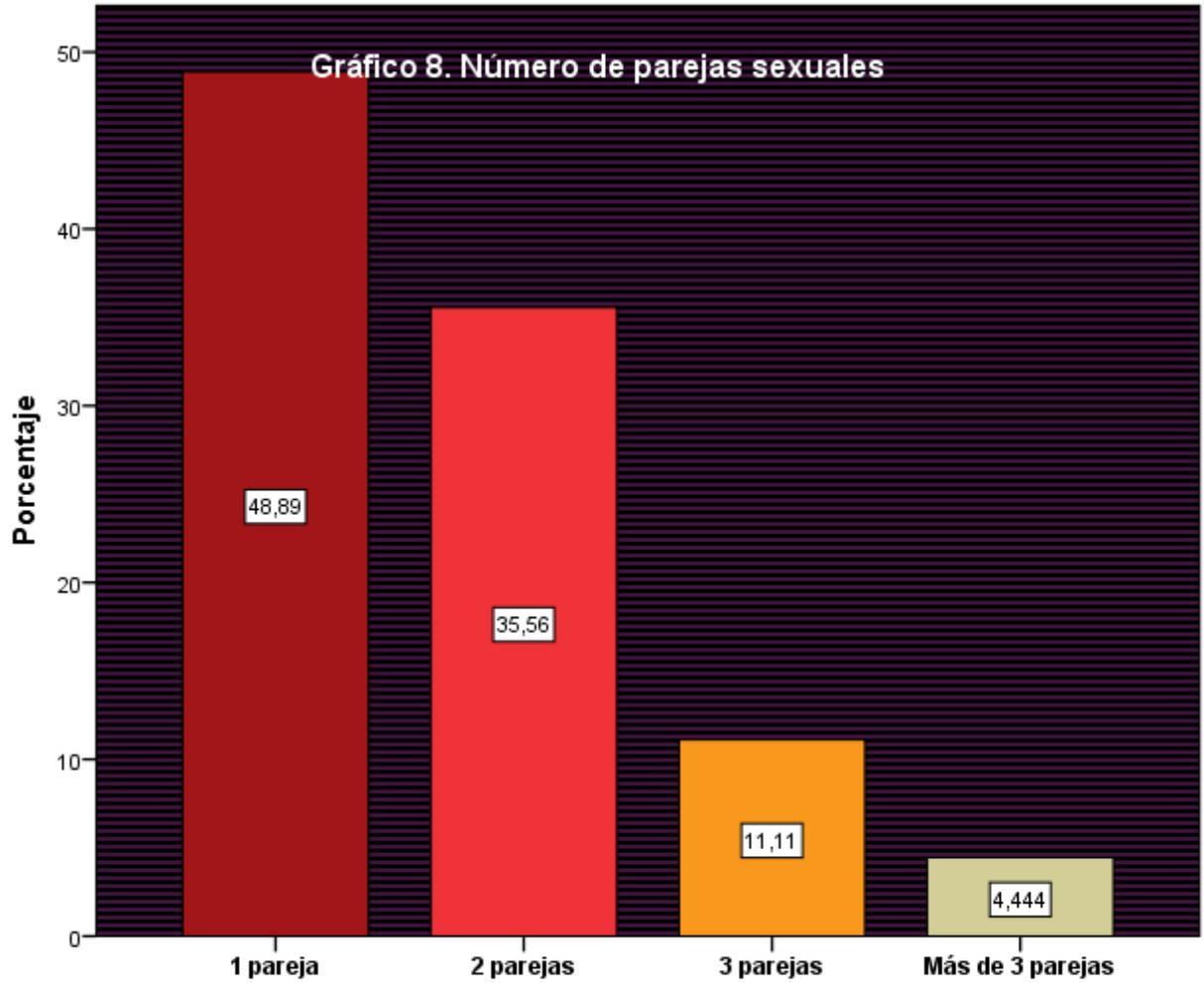


Fuente: Tabla 7.

Tabla 8. Número de parejas sexuales

Escala	Frec.	%
1 pareja	22	48.9
2 parejas	16	35.6
3 parejas	5	11.1
Más de 3 parejas	2	4.4
Total	45	100.0

Fuente: Encuesta



Fuente: Tabla 8.

Tabla 9. Diagnóstico de Emergencia^a

	Frecuencia	Porcentaje
Ameneza de Parto Pretermino	8	17.8
Cervico-Vaginitis	17	37.8
Trabajo de Parto	11	24.4
Otros	9	20.0
Total	45	100.0

a. Fuente: Encuesta

Gráfico 9. Diagnóstico de Emergencia

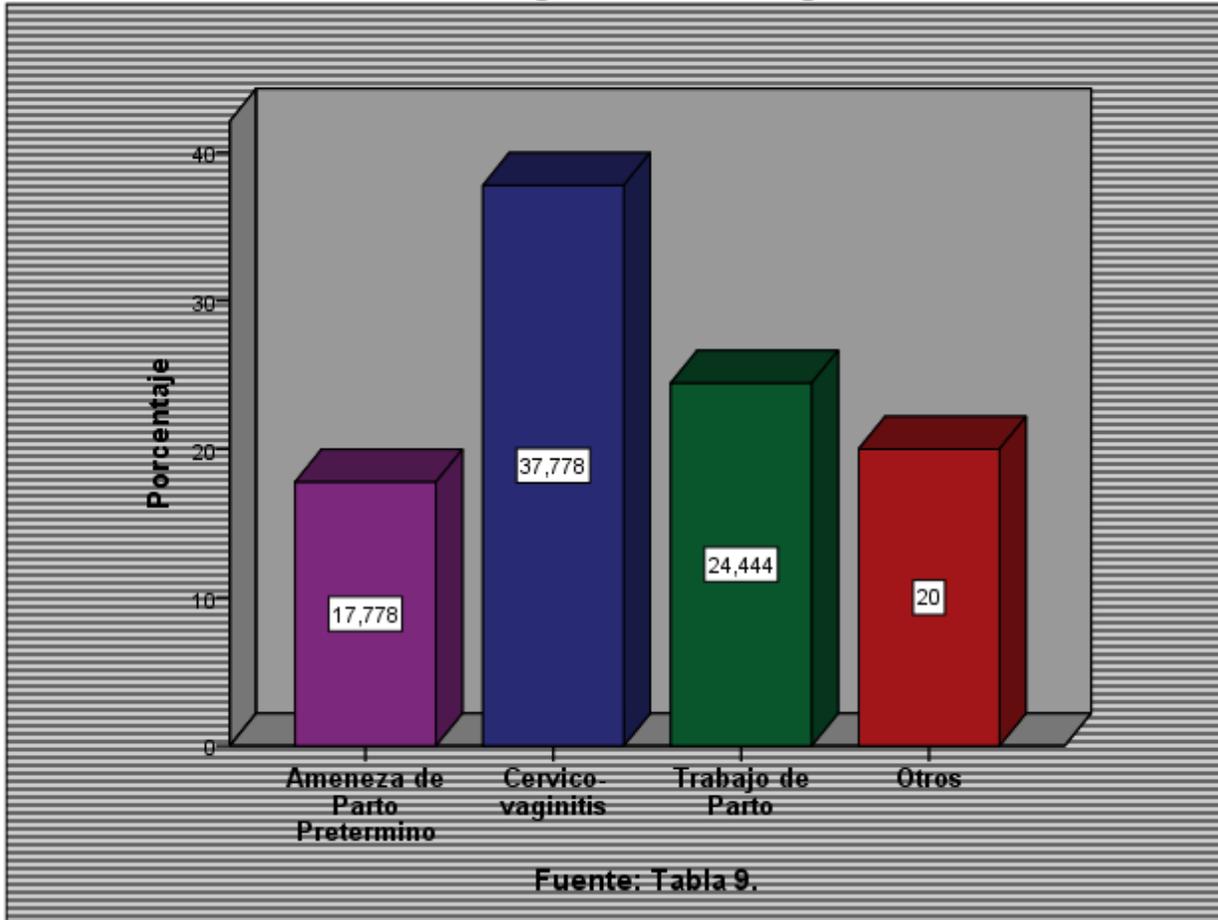


Tabla 10. Resultado de examen al fresco^a

Escala	Frec.	%
positivo para levaduras	64.4	29
negativo para levaduras	35.6	16

a. Fuente: Resultado de laboratorio

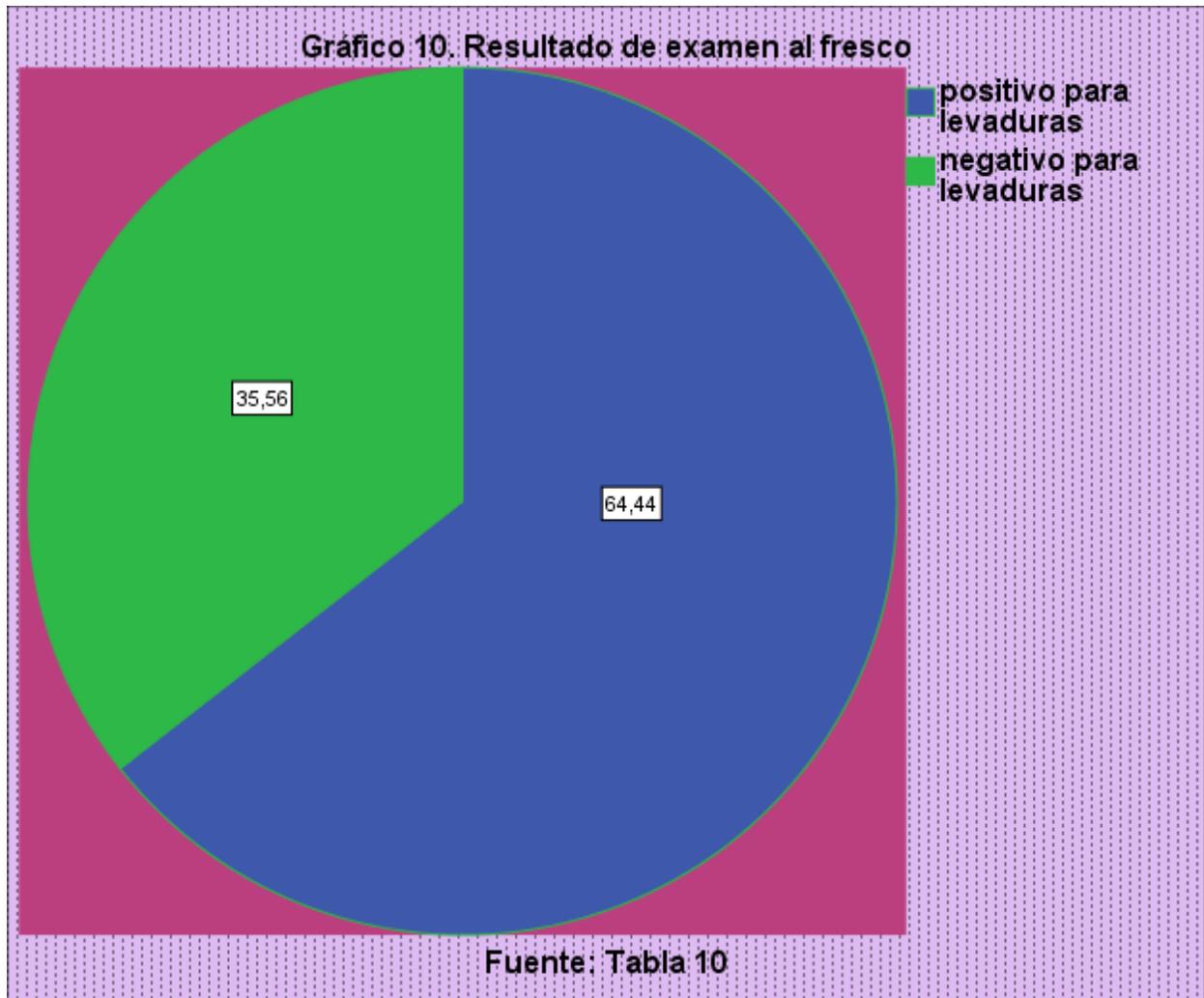


Tabla 11. Resultado de tinción de Gram

Escala	Frecuencia	Porcentaje
positivo para levaduras	24	53.3
negativo para levaduras	21	46.7
Total	45	100.0

Fuente: resultado de laboratorio

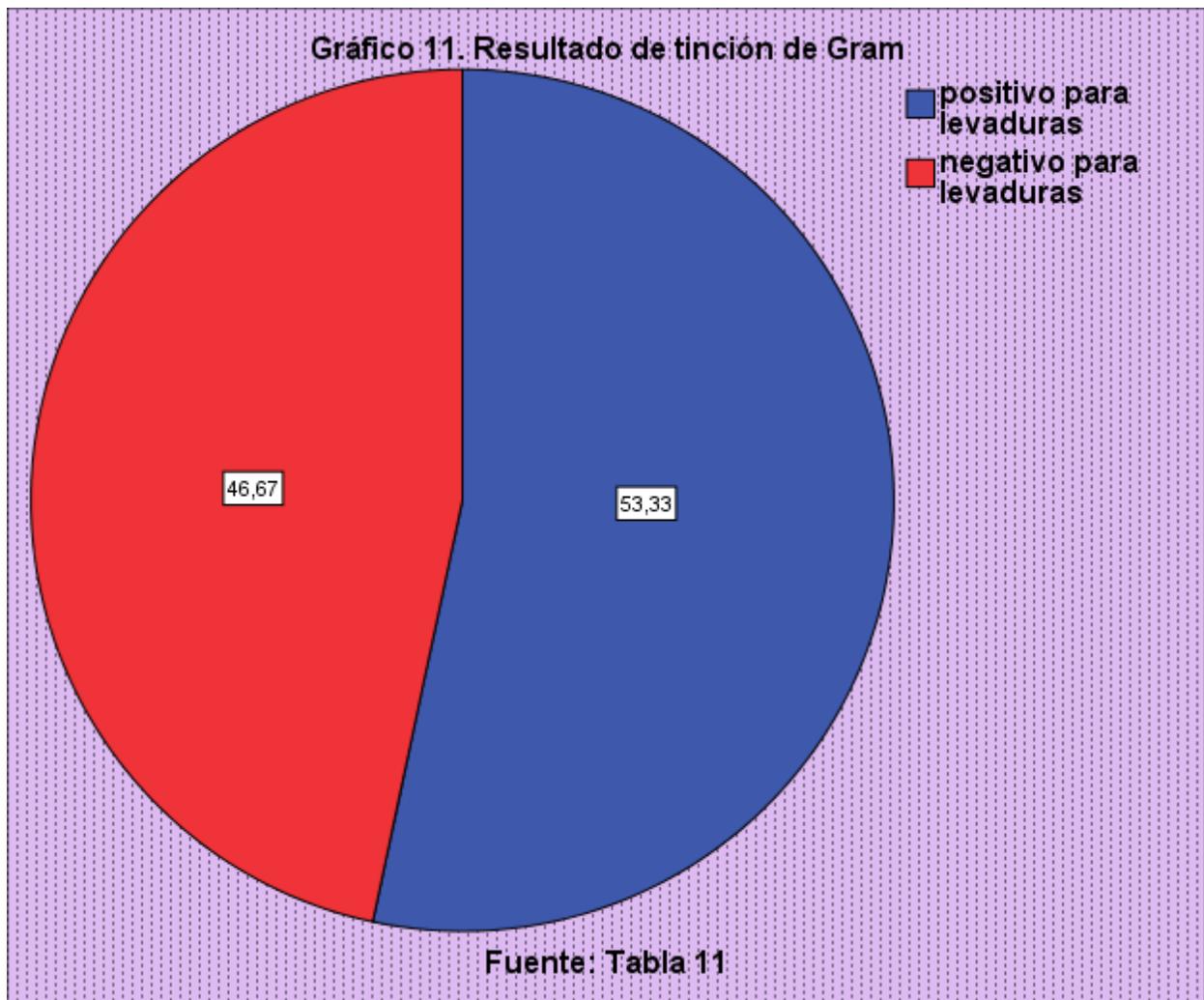


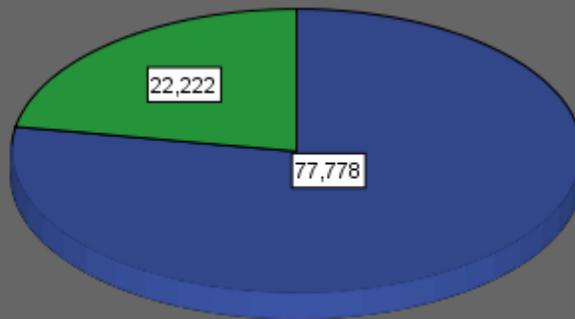
Tabla 12. Resultado de prueba de tubo germinal

Escala	Frecuencia	Porcentaje
Tubo Germinal Positivo	35	77.8
Tubo Germinal Negativo	10	22.2
Total	45	100.0

Fuente: Resultado de laboratorio

Gráfica 12. Resultado de Prueba de Tubo Germinativo

■ Tubo Germinal Positivo
■ Tubo Germinal Negativo



Fuente: Tabla 12.

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)
Chi-cuadrado de Pearson	2.152 ^a	4	.708

Tabla 13. Tratamiento aplicado*Perfil de resistencia Micotica

			Perfil de resistencia Micotica			Total
			Sensible	Resistencia Intermedia	Resistente	
Tratamiento aplicado	Clotrimazol	Recuento	8	3	4	15
		% dentro de Tratamiento aplicado	53.3%	20.0%	26.7%	100.0%
	Fluconazol	Recuento	6	3	6	15
		% dentro de Tratamiento aplicado	40.0%	20.0%	40.0%	100.0%
	Nistatina	Recuento	9	1	5	15
		% dentro de Tratamiento aplicado	60.0%	6.7%	33.3%	100.0%
Total		Recuento	23	7	15	45
		% dentro de Tratamiento aplicado	51.1%	15.6%	33.3%	100.0%

Fuente: Resultados del antimicograma

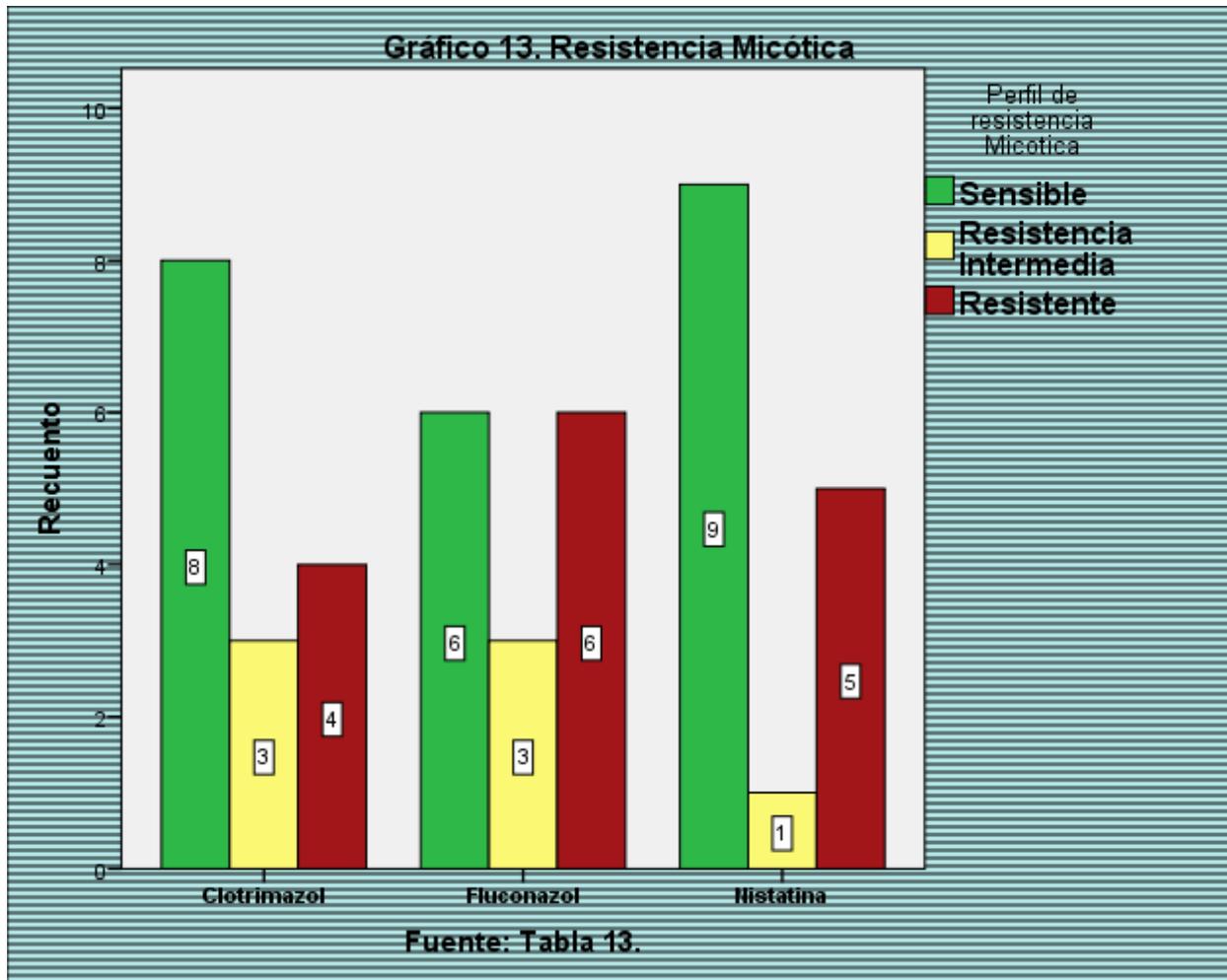


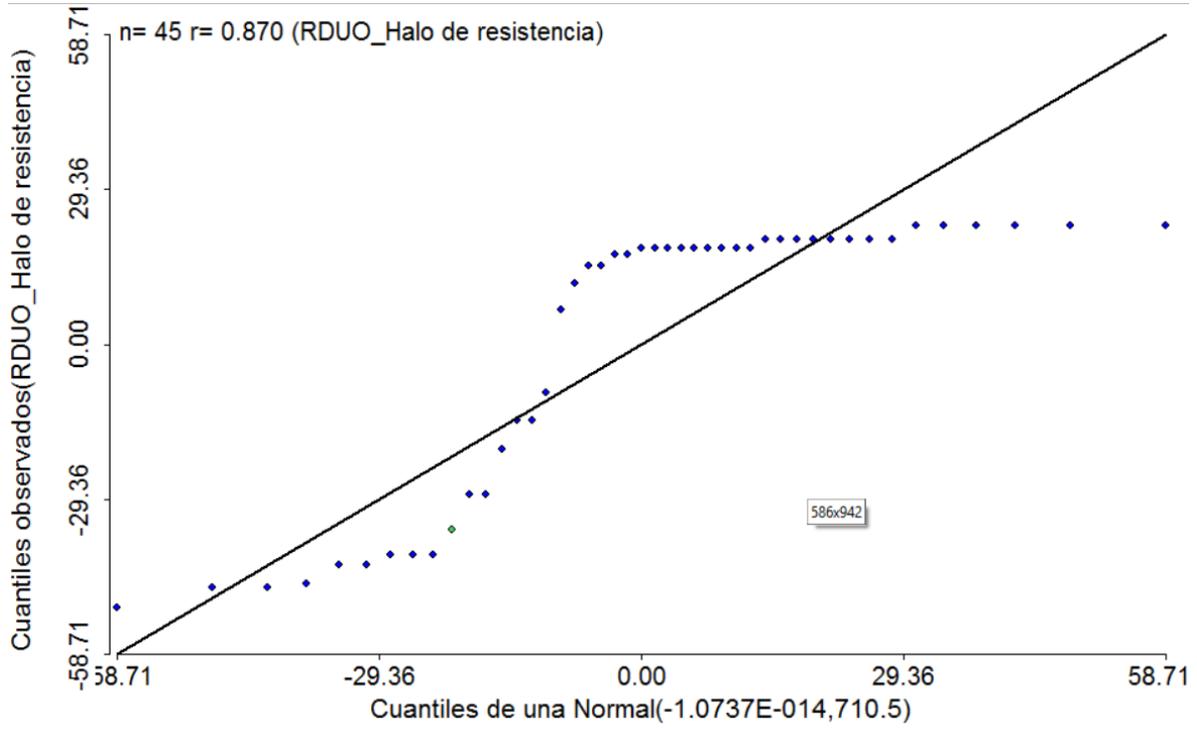
Tabla 14. Coeficiente de Correlación

Coeficiente de correlación				
Variable 1	Variable 2	n	Pearson	p-valor
Halo de Resistencia	Halo de Resistencia	45	1	<0.0001
Halo de Resistencia	Tipo de Tratamiento	45	0.03	0.8587
Tipo de tratamiento	Halo de Resistencia	45	0.03	0.8587
Tipo de tratamiento	Tipo de Tratamiento	45	1	<0.0001

Tabla 15. Shapiro – Wilks (Modificado)

Shapiro-Wilks (Modificado)					
Variable	n	media	D. E.	W*	p(Unilateral D)
RDUO Halo de resistencia	45	0	26.66	0.71	<0.0001

Gráfica 16. Gráfico de QQ PLOT



Cuadro 17. Prueba de Levene

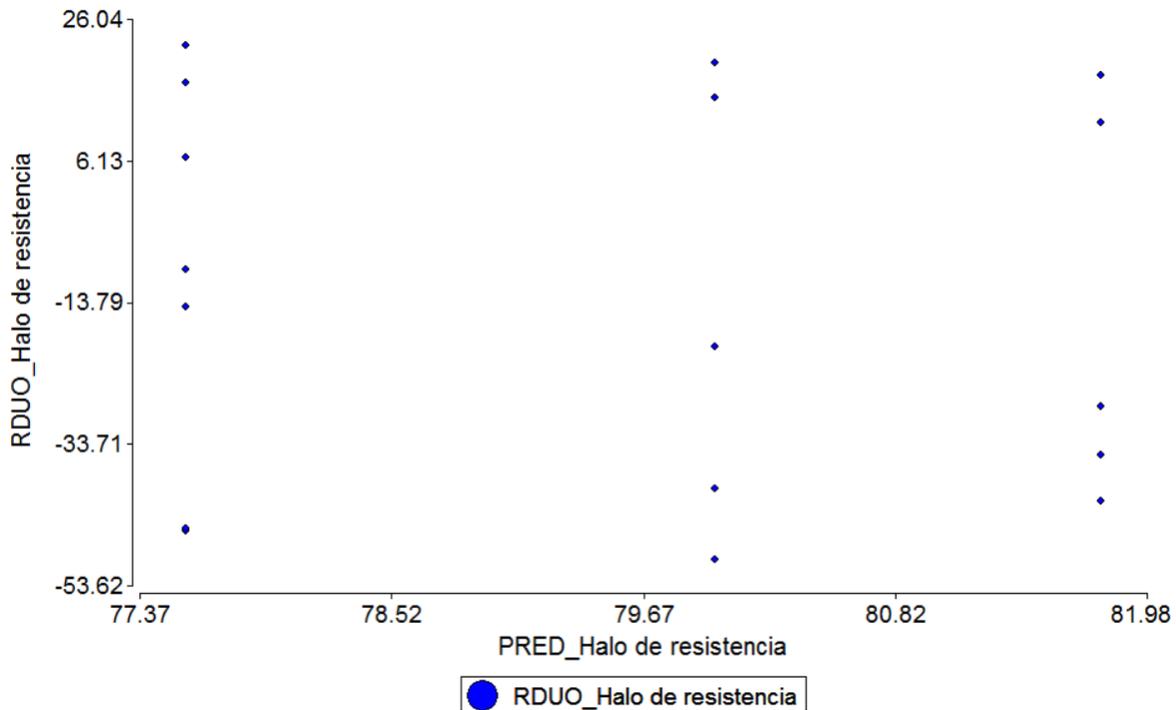
Análisis de la varianza

Variable	N	R ²	R ² Aj	CV
RDUO Halo de resistencia	45	0.00	0.00	251323468809094000.00

Cuadro de Análisis de la Varianza (SC tipo III)

F.V.	SC	gl	CM	F	p-valor
Modelo.	0.00	2	0.00	0.00	>0.9999
Tratamiento	0.00	2	0.00	0.00	>0.9999
Error	31261.96	42	744.33		
Total	31261.96	44			

Gráfico 18. Gráfico de Dispersión



Cuadro 19. Test: LSD Fisher

Variable	N	R ²	R ² Aj	CV
Halo de resistencia	45	4.2E-03	0.00	34.20

Cuadro de Análisis de la Varianza (SC tipo III)

F.V.	SC	gl	CM	F	p-valor
Modelo.	132.53	2	66.26	0.09	0.9150
Tratamiento	132.53	2	66.26	0.09	0.9150
Error	31261.96	42	744.33		
Total	31394.49	44			

Test:LSD Fisher Alfa=0.05 DMS=20.10442

Error: 744.3323 gl: 42

Tratamiento	Medias	n	E.E.
Fluconazol	77.58	15	7.04 A
Clotrimazol	80.00	15	7.04 A
Nistatina	81.77	15	7.04 A

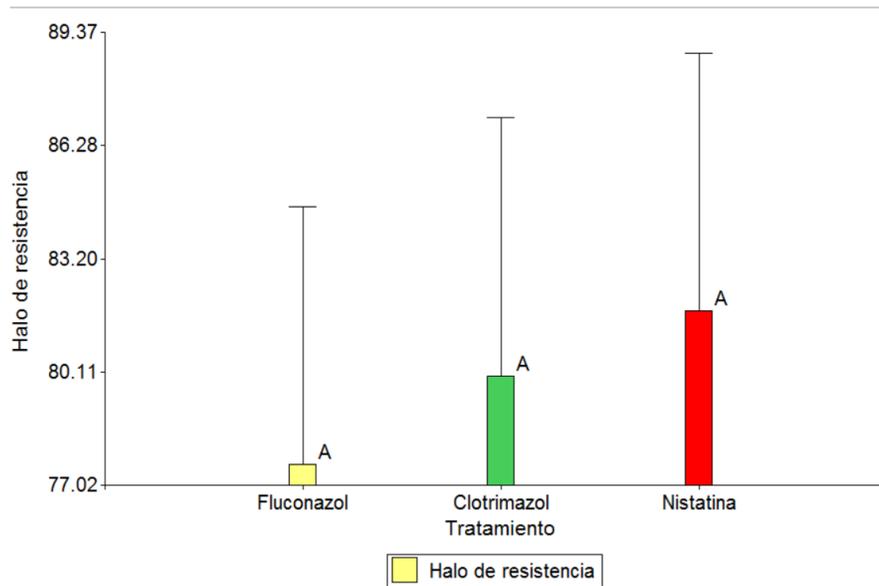
Medias con una letra común no son significativamente diferentes ($p > 0.05$)

Tabla 20. Medidas de resumen

Medidas resumen

Tratamiento	Variable	n	Media	D.E.	Min	Máx
Clotrimazol	Halo de resistencia	15	80.00	28.47	30.00	100.00
Fluconazol	Halo de resistencia	15	77.58	27.31	31.60	100.00
Nistatina	Halo de resistencia	15	81.77	26.01	40.00	100.00

Gráfico 21. Análisis de la varianza



Cuadro 22. Prueba de Tukey

Análisis de la varianza

Variable	N	R ²	R ² Aj	CV
Halo de resistencia	45	4.2E-03	0.00	34.20

Cuadro de Análisis de la Varianza (SC tipo III)

F.V.	SC	gl	CM	F	p-valor
Modelo.	132.53	2	66.26	0.09	0.9150
Tratamiento	132.53	2	66.26	0.09	0.9150
Error	31261.96	42	744.33		
Total	31394.49	44			

Test: Tukey Alfa=0.05 DMS=24.20297

Error: 744.3323 gl: 42

Tratamiento	Medias	n	E.E.
Fluconazol	77.58	15	7.04 A
Clotrimazol	80.00	15	7.04 A
Nistatina	81.77	15	7.04 A

Medias con una letra común no son significativamente diferentes ($p > 0.05$)

ANEXO 9. FOTOS



Recepción de las muestras de laboratorio verificando su debida identificación.

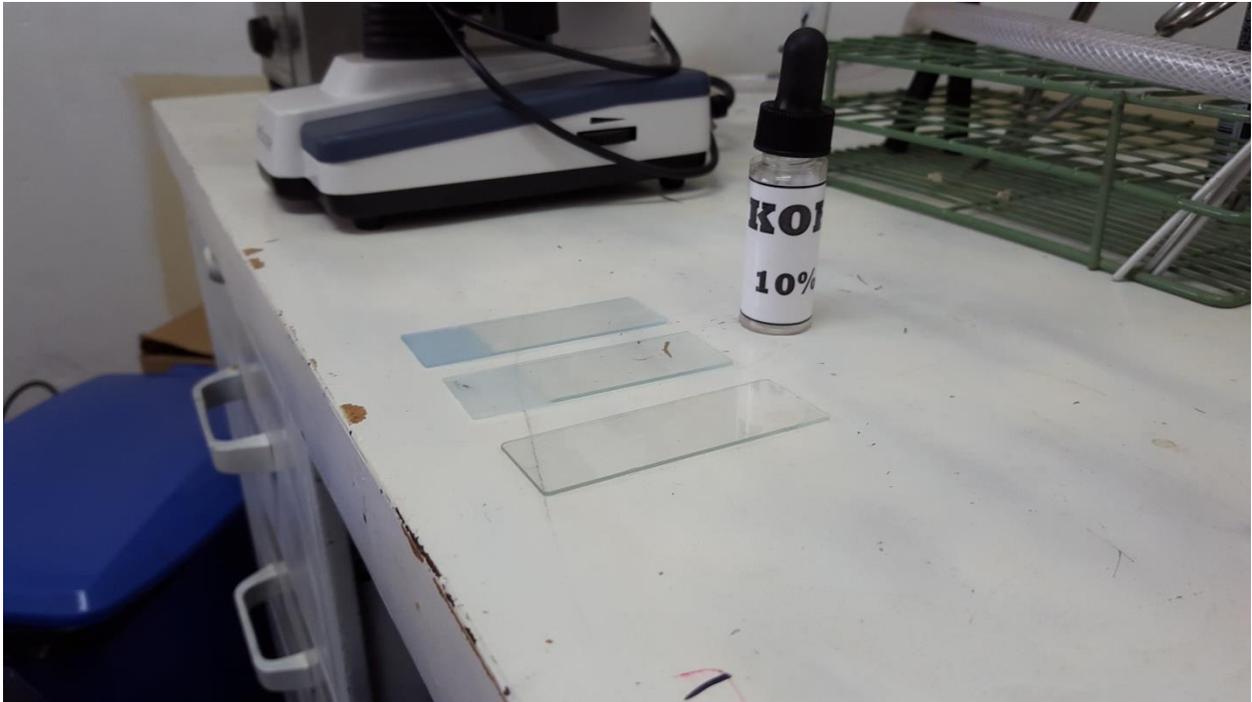


Material utilizado para la tinción de láminas.

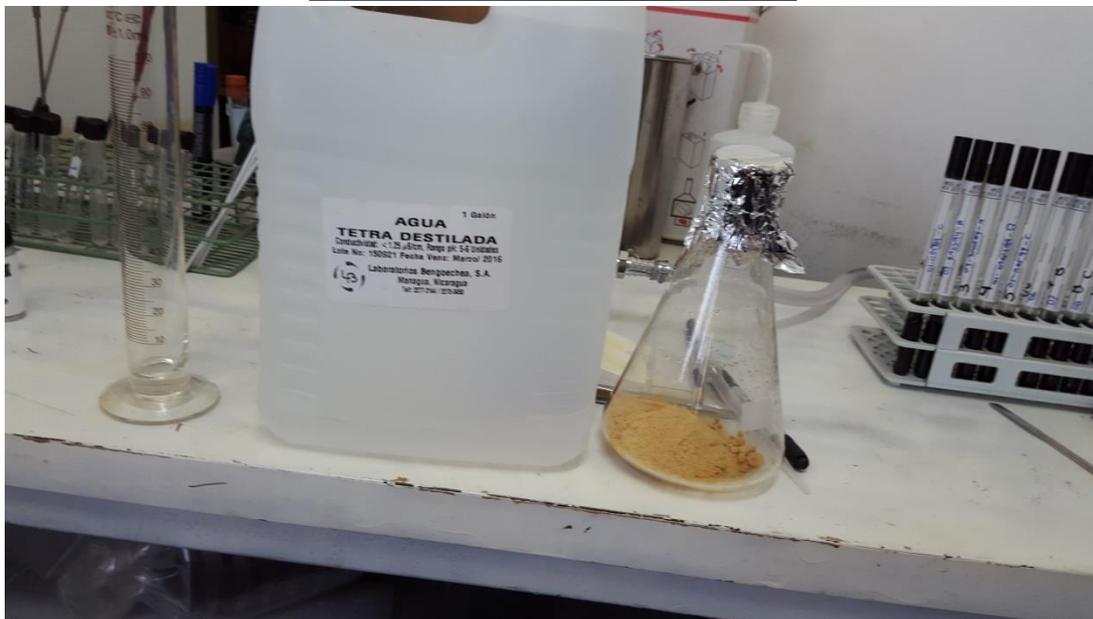


Tinción de láminas para la prueba de tinción de Gram.





Preparación por centrifugación de los tubos con solución al fresco para la concentración de la muestra recogida y así facilitar la lectura de levaduras por microscopía. También se ilustra la realización de la prueba de KOH al fresco.



Preparación del Agar Saboureaud



Mezcla del Agar diluido y hervido durante un minuto con agitación continua.



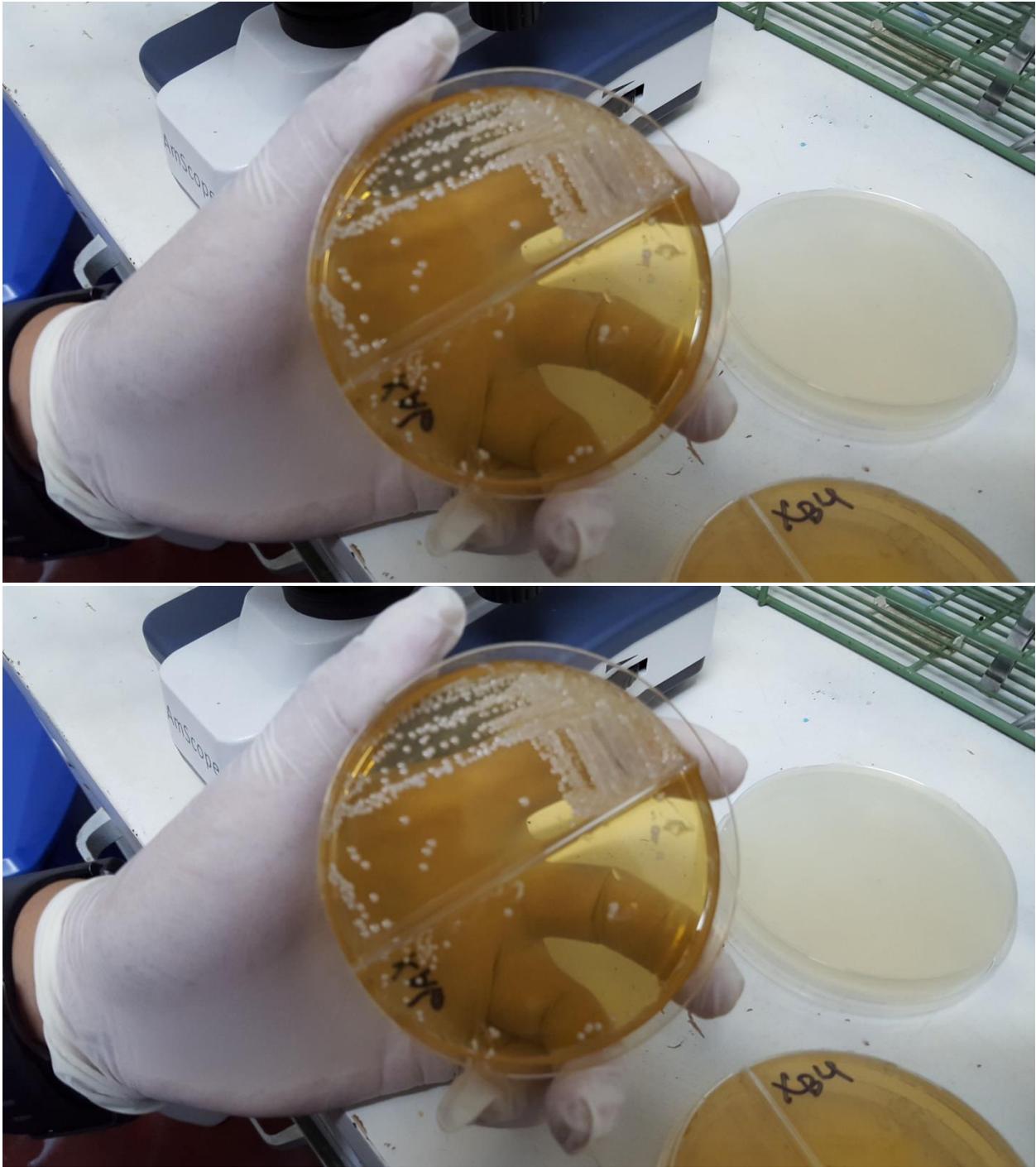
Se esteriliza en autoclave a 121°C por 15 minutos y con las medidas de seguridad y antisepsia se vierte en platos Petri.



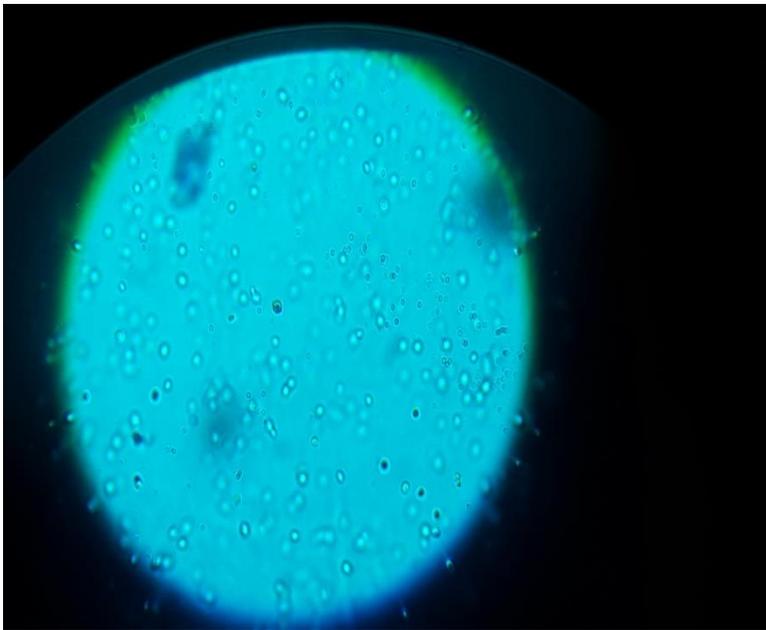
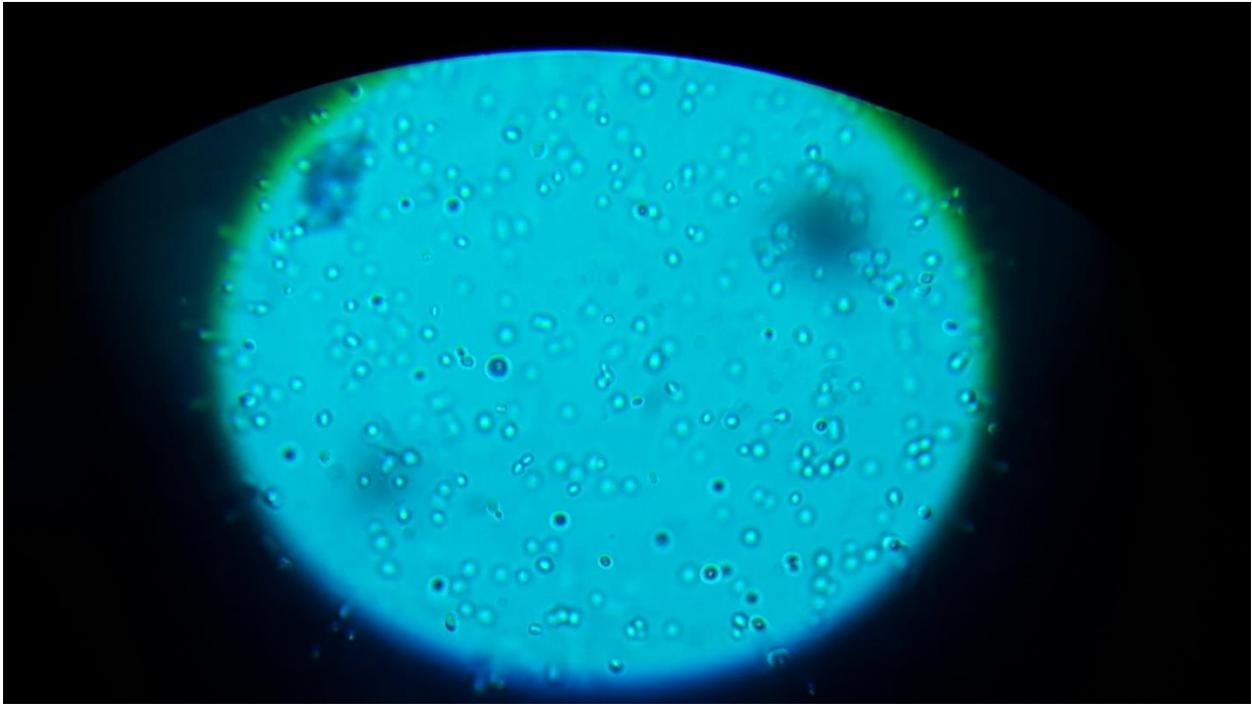
La inoculación de la muestra desde el medio de transporte AMIES.



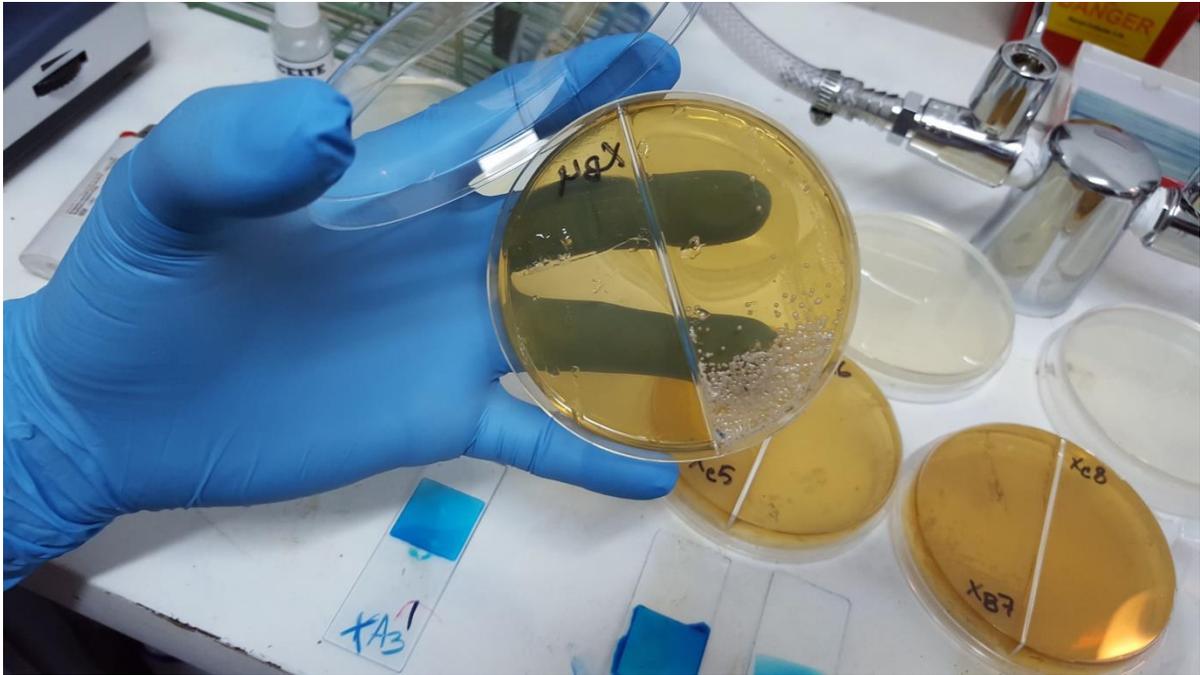
La incubadora donde se meterán los agares ya inoculados.



Algunos de los aislamientos positivos de *Candida* cumpliendo sus características propias por macroscopía.



La verificación por microscopía con tinción de azul de lactofenol para identificación de la levaduras, donde se observan abundantes en gemación.



Cultivo positivo que muestra las unidades formadoras de colonias característica de *C. albicans*.



Se ilustra un ejemplo claro de los resultados obtenidos al realizarle la prueba de resistencia con los discos de sensibilidad para la posterior medición del halo de inhibición.