



UNIVERSIDAD NACIONAL DE CHIMBORAZO

FACULTAD: CIENCIAS DE LA SALUD

CARRERA LABORATORIO CLÍNICO E HISTOPATOLÓGICO

**TESINA DE GRADO PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE
LICENCIADAS EN LABORATORIO CLÍNICO E HISTOPATOLÓGICO**

TÍTULO DEL PROYECTO DE TESINA:

**“DETERMINACIÓN DE LA RESISTENCIA Y SENSIBILIDAD DE CÁNDIDA
AL FLUCONAZOL EN MUESTRAS DE SECRECIÓN FARÍNGEA EN
PACIENTES CON VIH/SIDA EN EL HOSPITAL “CARLOS ANDRADE
MARÍN” DURANTE EL PERÍODO DE ENERO A JUNIO DEL 2015”.**

AUTORAS:

MYRIAN JAQUELINE TAPIA CÁRDENAS

MARICELA ALEXANDRA CHACHA GARCÍA

TUTORA:

DRA. PATRICIA MIÑO

RIOBAMBA-ECUADOR

JUNIO-2015

Riobamba 27 de Julio del 2015.

CERTIFICADO

Una vez hechas las correcciones y procedidas a las revisiones de las mismas en la pre defensa, se certifica que el trabajo de tesina **“DETERMINACIÓN DE LA RESISTENCIA Y SENSIBILIDAD DE CÁNDIDA AL FLUCONAZOL EN MUESTRAS DE SECRECIÓN FARÍNGEA EN PACIENTES CON VIH/SIDA EN EL HOSPITAL “CARLOS ANDRADE MARÍN” DURANTE EL PERÍODO DE ENERO A JUNIO DEL 2015”**. Realizado por las estudiantes Myrian Jaqueline Tapia Cárdenas y Maricela Alexandra Chacha García proceda a la realización del empastado para su respectiva calificación y a su vez que se tramite la solicitud de fecha y hora para la defensa pública.



Dra. Patricia Miño

TUTORA



Lic. Elena Brito

PRESIDENTA DEL TRIBUNAL



Msc. Mary Alvear

MIEMBRO DEL TRIBUNAL

ACEPTACIÓN DE LA TUTORA

Por la presente, hago constar que he leído el protocolo del Proyecto de Grado Presentado por Maricela Chacha García C.I 0202178828 y Myrian Jaqueline Tapia Cárdenas C.I 1400722573 para optar al título de Licenciadas en Laboratorio Clínico e Histopatológico, y que acepto asesorar a las estudiantes en calidad de tutora, durante la etapa del desarrollo del trabajo hasta su presentación y evaluación.

Riobamba, 09 de Marzo del 2015



Dra. Patricia Miño

DERECHO DE AUTORÍA

Yo, Maricela Alexandra Chacha García.
Soy responsable de todo el contenido de
este trabajo investigativo, los derechos de
autoría pertenecen a la Universidad
Nacional de Chimborazo.



Maricela Chacha García
CI: 0202178828-8

Yo, Myrian Jaqueline Tapia Cárdenas. Soy
responsable de todo el contenido de este
trabajo investigativo, los derechos de
autoría pertenecen a la Universidad
Nacional de Chimborazo.



Myrian Tapia Cárdenas
CI: 140072257-3

DEDICATORIA

En primer lugar dedico este trabajo a Dios por haberme dado la vida y permitirme llegar a esta instancia de mi formación profesional. A mi madre amada por darme el apoyo incondicional y permitirme contar siempre con ella. A mi padre que aun que ya no estás aquí sé que este momento hubiese sido tan importante como lo es para mí y para mi familia. A Mi familia hermanos, tíos, primo y amigos que siempre estuvieron pendientes de mí a pesar de la distancia, a mi compañera de tesis que sin mutuo apoyo no hubiésemos culminado este gran pasó de nuestras vidas; de manera muy especial a nuestra tutora Dra. Patricia Miño y finalmente a la institución.

Maricela Chacha

Dedico esta tesis a mis hermanos Valeria Tapia, Luis Tapia y Tania Tapia, quienes me dieron la fuerza en los momentos más difíciles y en especial a mis padres Vilma Cárdenas y Miguel Tapia por haberme dado la vida, educación, por sus consejos constantes, el apoyo en mis metas planteadas pero sobre todo el amor incondicional.

Myrian Tapia

AGRADECIMIENTO

Agradezco a Dios por darme fuerza y valor para superar obstáculos y dificultades a lo largo de mi vida.

A mi madre por la confianza y apoyo brindado que con su demostración de madre ejemplar ha sabido llenarme de inspiración, por sus enseñanzas y sus sabios consejos que me han enseñado a no desfallecer a pesar de lo difícil que sea el camino.

A mi familia que con sus consejos me han ayudado a afrontar cada reto que se me ha presentado a lo largo de mi vida y trayectoria Universitaria.

Yo Myrian Jaqueline Tapia Cárdenas, agradezco a Dios por haberme dado salud, por ser mi guía en todo momento, además de su infinito amor. A mi familia por ser mi fortaleza, un ejemplo de lucha para lograr mis objetivos.

A la institución que me brindó la oportunidad para realizar mi estudio, a mis profesores por sus conocimientos compartidos a lo largo de mi formación profesional y en especial a la Dra. Patricia Miño por su apoyo ofrecido durante el desarrollo de mi tesis.

RESUMEN

El presente trabajo de investigación se basa en la determinación de la resistencia y sensibilidad de *Cándida* al fluconazol, mediante la prueba del antifungigrama, basado en el método de difusión en disco que propuso la CLSI, el cual permite medir el halo de inhibición de la levadura hacia los discos de sensibilidad, con la finalidad de evitar tratamientos inadecuados. Se realizó en muestras de secreción faríngea que fueron tomadas a pacientes con VIH/SIDA del Hospital Carlos Andrade Marín.

El desarrollo de la tesis está dividido en cuatro secciones. En el capítulo I consta del planteamiento del problema, la formulación del problema, los objetivos y la justificación que nos llevó a realizar esta investigación. En el capítulo II abarca el marco teórico como las características morfológicas de la *Cándida*, las formas clínicas de la candidiasis orofaríngea, sus factores predisponentes así como también el diagnóstico del laboratorio, además consta la estructura química, usos clínicos y los efectos adversos del fluconazol y voriconazol. En el capítulo III consta de los métodos de estudio e instrumentos y da a conocer la población con la que hemos trabajado, el análisis e interpretación de los resultados de investigación, que fueron 109 pacientes con VIH/SIDA mostrando el 100% de sensibilidad al fluconazol y voriconazol in vitro. En el capítulo IV abarca las recomendaciones y conclusiones.

ABSTRACT



UNIVERSIDAD NACIONAL DE CHIMBORAZO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
CENTRO DE IDIOMAS

ABSTRACT

This study is aimed to determine the resistance and sensitivity of Candida to fluconazole tested with antifungigrama. This method is based on the disk diffusion proposed by the CLSI. The procedure measures yeast halo inhibition to discs sensitivity in order to avoid inappropriate treatment. The test was done with pharyngeal secretion samples taken from patients with HIV / AIDS who attend Carlos Andrade Marín Hospital.

The development of the thesis is divided into five sections. Chapter I contains the statement of the problem, objectives and rationale that led us to conduct this research. Chapter II covers the theoretical framework as mythological characteristics of Candida clinical forms of oropharyngeal candidiasis, predisposing factors as well as laboratory diagnosis, comprising the chemical structure is also considered in the study, clinical uses and adverse effects of fluconazole voriconazole. Chapter III consists of the study methods and instruments and explains the population who participated as subjects of the study. The chapter also comprises interpretation of research results from 109 patients with HIV / AIDS. Results showed 100% sensitivity to fluconazole voriconazole in vitro. Chapter IV covers the recommendations and conclusions.

Reviewed by

Adriana Cundar
EFL TEACHER – FCS
28/07/2015



ÍNDICE GENERAL

ACEPTACIÓN DE LA TUTORA.....	I
DERECHO DE AUTORÍA.....	II
DEDICATORIA	III
AGRADECIMIENTO	IV
RESUMEN	V
ABSTRACT.....	VI
ÍNDICE GENERAL	VII
ÍNDICE DE CUADROS	X
ÍNDICE DE GRÁFICOS.....	XI
INTRODUCCIÓN.....	1
CAPÍTULO I	3
1. PROBLEMATIZACIÓN.....	3
1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	3
1.2 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA.....	4
1.3 OBJETIVOS.....	4
1.3.1 OBJETIVO GENERAL:.....	4
1.3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:.....	4
1.4 JUSTIFICACIÓN.....	5
CAPITULO II	7
2. MARCO TEÓRICO.....	7
2.1 POSICIONAMIENTO TEÓRICO PERSONAL	7
2. 2 FUNDAMENTACIÓN TEÓRICA	7
2.2.1 VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH)	7
2.2.1.1 DEFINICIÓN	7
2.2.1.2 CICLO DE REPLICACIÓN	7
2.2.2 SÍNDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA (SIDA).....	10
2.2.2.1 DEFINICIÓN	10
2.2.3 HONGOS.....	10
2.2.3.1 CARACTERÍSTICAS GENERALES.....	10

2.2.4 GÉNERO CÁNDIDA.....	11
2.2.4.1 DEFINICIÓN	11
2.2.4.2 CARACTERÍSTICAS MITOLÓGICAS	11
2.2.4.2 CLASIFICACIÓN DE LAS CÁNDIDA.....	12
2.2.4.4 TRATAMIENTO	13
2.2.5 CANDIDIASIS O CANDIDOSIS	13
2.2.5.1. ETIOLOGÍA.....	13
2.2.5.2 DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA.....	13
2.2.5.3 HÁBITAT Y FUENTE DE INFECCIÓN	14
2.2.5.4 VÍA DE ENTRADA	14
2.2.5.5 EDAD Y SEXO	14
2.2.5.6 PATOGENIA	14
2.2.6 CANDIDOSIS OROFARÍNGEA	16
2.2.6.1 DIAGNÓSTICO DEL LABORATORIO	18
2.2.6.1.1. TOMA DE MUESTRAS	18
2.2.6.1.2 EXAMEN DIRECTO	19
2.2.6.1.3 CULTIVO	20
2.2.7. ANTIFUNGIGRAMA.....	21
2.2.8 ANTIFÚNGICOS.....	25
2.2.8.1 CLASIFICACIÓN	25
2.2.9 AZOLES	25
2.2.10 IMIDAZOLES	25
2.2.11 TRIAZOLES	26
2.2.12 FLUCONAZOL.....	27
2.2.12.1 ESTRUCTURA QUÍMICA	27
2.2.12.2 MECANISMO DE ACCIÓN	27
2.2.12.3 FARMACOCINÉTICA.....	28
2.2.12.4 USOS CLÍNICOS.....	28
2.2.12.5 EFECTOS ADVERSOS.....	28
2.2.13 VORICONAZOL.....	28
2.2.13.1 ESTRUCTURA QUÍMICA	28

2.2.13.2 MECANISMO DE ACCIÓN	29
2.2.13.3 FARMACOCINÉTICA.....	29
2.2.13.4 USOS CLÍNICOS.....	29
2.2.13.5 EFECTOS ADVERSOS.....	30
2.2.14 RESISTENCIA Y SENSIBILIDAD	30
2.2.14.1 GENERALIDADES	30
2.2.15 MECANISMOS DE RESISTENCIA A LOS AZOLES	31
2.3 DEFINICIONES DE TÉRMINOS BÁSICOS	32
2.4 HIPÓTESIS Y VARIABLES	34
2.4.1 HIPÓTESIS.....	34
2.4.2 VARIABLES.....	34
2.5 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES.....	35
CAPÍTULO III	36
3. MARCO METODOLÓGICO	36
3.1 MÉTODO.....	36
3.2 POBLACIÓN Y MUESTRA.....	37
3.2.1 POBLACIÓN	37
3.2.2 MUESTRA	37
3.3 TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS	38
3.4 TÉCNICAS PARA EL ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS	38
3.5. EXPOSICIÓN DE RESULTADOS	39
3.6 COMPROBACIÓN DE LA HIPÓTESIS.....	49
CAPÍTULO IV	50
4. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	50
4.1 CONCLUSIONES	50
4.2 RECOMENDACIONES.....	50
BIBLIOGRAFÍA.....	51
ANEXOS	53

ÍNDICE DE CUADROS

Tabla 1: Operacionalización de variables.....	35
Tabla 1-1: Grupo etario en pacientes con VIH/SIDA.....	39
Tabla 2-1: Género en pacientes con VIH/SIDA.....	40
Tabla 3-1: Tratamiento antirretroviral en pacientes con VIH/SIDA.....	41
Tabla 4-1: Cantidad de CD4 en pacientes con VIH/SIDA.....	42
Tabla 5-1: Estadío en pacientes con VIH/SIDA.....	43
Tabla 6-1: Carga viral en pacientes con VIH/SIDA.....	44
Tabla 7-1: Microorganismos aislados en muestras de pacientes con VIH/SIDA.....	45
Tabla 8-1: Sensibilidad y resistencia al fluconazol.....	47
Tabla 9-1: Sensibilidad y resistencia al voriconazol.....	48

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 2-1: Estructura del hongo.....	10
Gráfico 2-2: Cándida.....	11
Gráfico 2-3: Candidiasis pseudomembranosa o muguet.....	16
Gráfico 2-4: Candidiasis atrófica.....	17
Gráfico 2-5: Candidiasis hiperplásica crónica.....	17
Gráfico 2-6: Quelitis angular.....	18
Gráfico 2-7: Toma de muestra de exudado faríngeo.....	18
Gráfico 2-8 Observación de la levadura con KOH.....	19
Gráfico 2-9 Observación de la levadura con tinción de Gram.....	19
Gráfico 2-10 Crecimiento de colonias.....	20
Gráfico 2-11: Preparación del medio Mueller Hinton agar suplementado.....	22
Gráfico 2-12: Preparación del inóculo levaduras.....	22
Gráfico 2-13 Lectura de los halos de susceptibilidad.....	23
Gráfico 2-14: Cepas de control.....	24
Gráfico 2-15: Puntos de corte para cándida sp	24
Gráfico 2-16: Estructura química del fluconazol.....	27
Gráfico 2-17: Estructura química del voriconazol.....	29
Gráfico 2.18: Grupo etario en pacientes con VIH/SIDA.....	39
Gráfico 2.19: Género en pacientes con VIH/SIDA.....	40
Gráfico 2.20: Tratamiento antirretroviral en pacientes con VIH/SIDA.....	41

Gráfico 2.21: Cantidad de CD4 en pacientes con VIH/SIDA.....	42
Gráfico 2.22: Estadío en pacientes con VIH/SIDA.....	43
Gráfico 2.23: Carga viral en pacientes con VIH/SIDA.....	44
Gráfico 2.24: Microorganismos aislados en muestras de pacientes con VIH/SIDA.....	46
Gráfico 2.25: Sensibilidad y resistencia al fluconazol en pacientes con VIH/SIDA.....	47
Gráfico 2.26: Sensibilidad y resistencia al voriconazol en pacientes con VIH/SIDA...	48

INTRODUCCIÓN

Las infecciones por levaduras del género *Cándida* se han convertido en un grave problema de la salud ya que constituyen microorganismos oportunistas en pacientes con VIH/SIDA, por lo que es necesario conocer su comportamiento in vitro. En Colombia, Gutiérrez y colaboradores, en muestras de orofaringe de 56 pacientes con candidiasis oral pseudomembranosa con infección por VIH/SIDA, encontraron resistencia al fluconazol del 20,8% para *Cándida* sp. (Gutierrez , de Bedout, & Tobon)

Con el presente trabajo se pretende realizar un estudio de la resistencia y sensibilidad de *Cándida* al fluconazol que será aislada en muestras de secreción faríngea, en pacientes infectados con VIH/SIDA del Hospital Carlos Andrade Marín, cuyo objetivo es evaluar mediante la prueba del antifungigrama la respuesta de la levadura hacia a los antifúngicos, en particular al fluconazol que corresponde a la familia de los azólicos, cuya aproximación será un factor predictivo a la eficacia clínica.

Este trabajo de investigación presenta los siguientes capítulos:

En el capítulo I consta de toda información relacionada con el enfoque del problema que se va a estudiar, dando a conocer que grupos de pacientes tienen mayor riesgo de adquirir candidiasis orofaríngea, así como también la importancia de evaluar la resistencia y sensibilidad de *Cándida* al fluconazol.

En el capítulo II consta del marco teórico en la que da a conocer la definición y clasificación del género *Cándida*, las cuatro formas clínicas de la candidiasis orofaríngea como diagnóstico de infección por levaduras, el diagnóstico del laboratorio donde se empleó la prueba del antifungigrama para la determinación de la resistencia y sensibilidad al fluconazol, como ayuda para el tratamiento de las infecciones oportunistas (Candidiasis).

En el capítulo III consta de los métodos, tipo de la investigación, la población de estudio que fue de 150 pacientes del Hospital Carlos Andrade Marín, a la cual se aplicó la fórmula para obtener la muestra y el resultado fue 109 pacientes con VIH/SIDA, se empleó el

sistema AS-400 y el consentimiento informado para la recolección de datos de nuestros pacientes, además se expone los resultados mediante los datos estadísticos así como el análisis e interpretación de los mismos y la comprobación de hipótesis

En el capítulo IV consta de las conclusiones, recomendaciones, bibliografía y anexos de nuestro estudio de investigación.

CAPÍTULO I

1. PROBLEMATIZACIÓN

1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En países en condiciones de extrema pobreza, como los del continente africano, donde se siguen reportando porcentajes significativos de *Cándida sp*, resistente a azoles aisladas en orofaringe de pacientes con VIH, con informes de *Cándida albicans* resistente a fluconazol hasta del 9,5%. En Colombia, Gutiérrez y colaboradores, en muestras de orofaringe de 56 pacientes con candidiasis oral pseudomembranosa con infección por VIH/SIDA, encontraron resistencia al fluconazol del 20,8% para *Cándida sp*. (Gutierrez , de Bedout, & Tobon)

El fluconazol fue el primer triazol aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) estadounidense para el tratamiento de las infecciones por *Cándida* en 1990 con demostrada eficacia para el tratamiento de las infecciones por levaduras, el uso crónico de compuestos azólicos, en la prevención de micosis sistémicas, sobre todo en pacientes con VIH/SIDA ha llevado a la selección de aislados resistentes a esta drogas. (Infante-López & Rojo-Conejo). Ante la resistencia a este antimicótico, han surgido nuevas alternativas terapéuticas, como el voriconazol, compuesto que se presenta como una posible solución para el manejo de las especies de *Cándida* resistentes a los azoles de primera generación, así como a otros antimicóticos.

Los pacientes infectados con VIH/SIDA tienen mayor riesgo de adquirir candidiasis, porque son pacientes inmunodeprimidos, por lo que realizaremos este estudio, con el fin de evaluar el manejo de los antimicóticos y la resistencia que van adquiriendo dichos microorganismos con la realización del antifungigrama.

Debido a que no se realiza antifungigramas para evaluar la resistencia y sensibilidad al fluconazol en nuestro país; nos hemos enfocado en investigar el porcentaje de resistencias y la posible solución (voriconazol) ha dicho tratamiento en caso de presentar resistencia.

1.2 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

¿Es importante conocer la resistencia y sensibilidad al fluconazol con respecto a la Cándida con muestras de secreción faríngea en pacientes con VIH/SIDA del Hospital Carlos Andrade Marín durante el período de Enero a Junio del 2015?

1.3 OBJETIVOS

1.3.1 OBJETIVO GENERAL:

Determinar la resistencia y sensibilidad de la Cándida hacia el fluconazol en muestras de secreción faríngea en pacientes con VIH/SIDA mediante el empleo de la prueba del antifungigrama.

1.3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Conocer el estadio (VIH/SIDA) del paciente mediante el análisis de la historia clínica, y así determinar que grupos son susceptibles a contraer resistencia.
- Determinar la resistencia y sensibilidad al fluconazol y voriconazol de las muestras en estudio mediante la realización del antifungigrama para Cándidas
- Verificar la resistencia y sensibilidad del fluconazol y voriconazol para Cándidas mediante los datos estadísticos obtenidos.
- Informar al profesional de la salud del "HACM" sobre los resultados obtenidos de resistencia y sensibilidad de las Cándidas con el fin de evitar el uso irracional de los antimicóticos.

1.4 JUSTIFICACIÓN

Durante muchos años la anfotericina B, que es un polietileno, fue el único antifúngico que permitía el tratamiento de la micosis invasiva, pero debido a una elevada toxicidad y gracias al descubrimiento de los azoles que disponen de un buen espectro de acción, menor toxicidad y administración por vía oral, significó un gran avance terapéutico.

Por otra parte, basados en otros estudios como en Colombia, Gutiérrez y colaboradores, en muestras de orofaringe de 56 pacientes con candidiasis oral pseudomembranosa con infección por VIH/SIDA, encontraron resistencia al fluconazol del 20,8% para *Cándida* sp (Gutiérrez, de Bedout, & Tobon). Se ha visto un cambio en el comportamiento y en el patrón de resistencia y sensibilidad antimicótica de *Cándida* causal de infecciones fúngicas, ya que el antimicótico más usado en la actualidad es el fluconazol, el cual está produciendo cierta resistencia hacia las levaduras, por tanto es de suma importancia que no se le suministre al paciente un medicamento sin antes realizar pruebas de sensibilidad.

Además es importante mencionar que los fracasos terapéuticos no solo se deben a la resistencia de los hongos, sino que también influyen otros factores, como la localización de la infección, la presencia de cuerpos extraños, la virulencia del agente implicado o las alteraciones de los mecanismos de defensa del paciente, por tanto estos aspectos tienen una mayor relevancia en las infecciones causadas por hongos, debido a que la mayoría de las infecciones fúngicas ocurren en pacientes inmunodeprimidos.

Debido que en nuestro país, no se han realizado estudios sobre este tema de investigación, nuestro trabajo se basó, en investigaciones realizadas en otros países, para obtener la suficiente información bibliográfica.

La presente investigación sobre la resistencia y sensibilidad antimicótica en las infecciones oportunistas de pacientes con VIH/SIDA que acuden al “HCAM” no registra antecedentes de haber sido investigado.

El interés que impulsó al desarrollo de esta investigación se llevó a cabo con referencias dadas por el personal de infectología del Hospital Carlos Andrade Marín debido a que

los pacientes que reciben tratamiento para Cándida presentaron resistencia in vivo al fluconazol.

Por medio del antifungigrama determinaremos la resistencia y sensibilidad de los antimicóticos, para evaluar la actividad de estos frente al microorganismo causante de infecciones oportunistas (Cándida) en los pacientes con VIH/SIDA del “HCAM, como ayuda al diagnóstico y tratamiento adecuado de los antimicóticos.

CAPITULO II

2. MARCO TEÓRICO

2.1 POSICIONAMIENTO TEÓRICO PERSONAL

Este trabajo está realizado con la mayor responsabilidad posible, basado en libros actualizados que fueron de ayuda para el desarrollo de nuestra investigación y a su vez sea fuente de información para quienes lo requieran.

La presente investigación se fundamenta en la escuela epistemológica pragmática porque hay una relación directa entre la teoría y la práctica; la teoría está sustentada en el marco teórico de este trabajo y la práctica en los resultados del análisis de las muestras en el Laboratorio.

2.2 FUNDAMENTACIÓN TEÓRICA

2.2.1 VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH)

2.2.1.1 DEFINICIÓN

EL virus de la inmunodeficiencia humana VIH pertenece a la familia de los retrovirus, subfamilia lentivirus. Estos virus tienen las siguientes características:

- Gran diversidad genética (virus ARN) y genoma muy complejo (lentivirus).
- En su ciclo vital tiene dos fases: virión infectante (ARN) y provirus (ADN).
- Se replica mediante un mecanismo inverso habitual en los virus ARN. El papel fundamental lo juega una enzima llamada transcriptasa inversa.
- Sus células huésped son los linfocitos CD4+, macrófagos, células nerviosas de la microglia y células dendríticas resistentes en mucosas (células de Langerhans).
(Vazquez Campuzano, 2013)

2.2.1.2 CICLO DE REPLICACIÓN

El ciclo biológico del VIH tiene una fase temprana, que culmina con la integración del ADN proviral en el genoma de la célula, y una fase tardía, que implica la transcripción del genoma viral y la generación de una progenie infecciosa. (Codina, Martina, & Ibarra)

El ciclo replicativo del VIH se divide en las siguientes etapas:

- **Entrada del virus en la célula:** El VIH se une a la molécula CD4 a través de la gp120, produciendo un cambio conformacional que permite la interacción con un correceptor (perteneciente a la familia de receptores de quimiocinas). Esta interacción provoca un cambio en la gp41 que induce la fusión de la envuelta viral con la membrana celular. El proceso de unión del virus a la membrana celular y entrada al citoplasma se conoce como “internalización”.
- **Transcripción inversa e integración:** Tras la penetración del virus, se produce la liberación del genoma viral y se inicia la transcripción. La transcriptasa inversa cataliza la formación de la primera cadena de ADN, a partir del ARN viral. En la síntesis de la segunda cadena interviene la ribonucleasa H, generando un ADN de doble cadena. Una vez sintetizado el ADN proviral, se acopla a distintos factores celulares y virales formando el “complejo de preintegración”. Este complejo se desplaza al núcleo para integrarse en el genoma de la célula, con la ayuda de la integrasa. El genoma del VIH está formado por aproximadamente 10.000 nucleótidos, por lo que la transcriptasa inversa debe completar 20.000 reacciones de incorporación de nucleótido para generar ADN a partir de una molécula de ARN. La inhibición de cualquiera de estos 20.000 pasos conduce a una infección abortiva. Por ello, la transcripción inversa es una de las dianas terapéuticas más importante.
- **Período de latencia:** Tras la integración, el VIH puede permanecer latente, replicarse de forma controlada o sufrir una replicación masiva que resulta en un efecto citopático para la célula infectada. En la mayoría de los linfocitos el virus está en forma latente. El paso de la fase de latencia a la de reactivación depende de factores celulares, como la proteína NF-kB (factor presente de forma natural en el organismo), que sólo es inducido en procesos de activación inmunológica. Tras dicha activación, el fenómeno de reactivación del estado de latencia es rápido y agresivo. En la siguiente etapa el provirus sintetiza un gen. Al tratarse de un retrovirus complejo, en su regulación se implican tanto proteínas celulares, como proteínas reguladoras codificadas por el virus. Existe una expresión genética

temprana y una tardía (transcripción de los genes estructurales y enzimáticos codificados por gag, pol y env; así como los accesorios vif, vpr y vpu). Dos proteínas virales son esenciales en la síntesis y el procesamiento del ARN viral: Tat, activador potente de la transcripción, que permite la síntesis de la totalidad del ARN viral y Rev, regulador de la expresión del virión, que codifica una proteína que facilita el transporte de los ARNm del núcleo al retículo endoplasmático, donde son traducidos en proteínas por los ribosomas celulares. El ARNm del VIH se sintetiza como un único transcrito, que se transporta al citoplasma, donde es procesado en ARN de distintos tamaños. (Codina, Martina, & Ibarra)

- Traducción y maduración: Una vez sintetizadas las proteínas virales, deben ser procesadas de forma postraduccional antes de ensamblarse en partículas virales maduras. En este proceso participan las proteínas virales, una proteasa celular en el procesamiento de la gp160 en gp41 y gp120; y la proteasa viral, que procesa la poliproteína precursora gag-pol (que produce proteínas del virus, como la proteína de la matriz, de la cápside). El procesamiento por la proteasa viral es esencial en la maduración del VIH, por lo que supone una diana importante en el desarrollo de fármacos. Finalmente, una vez han madurado los viriones y se han ensamblado correctamente las proteínas virales, el nucleoide se desplaza a la membrana celular donde se recubre de la membrana lipídica y de glucoproteínas de superficie adheridas a ella y es liberado por gemación. (Codina, Martina, & Ibarra)

2.2.1.3 MECANISMOS DE TRANSMISIÓN

El VIH se puede transmitir por tres mecanismos bien establecidos:

- Transmisión sexual: exposición directa a secreciones de personas infectadas como semen y secreciones vaginales.
- Transmisión sanguínea: exposición a sangre o sus derivadas o ya sea por transfusiones, trasplantes o por vía parenteral debido al uso de agujas contaminadas.

- Transmisión perinatal: transmisión de una madre infectada a su producto, esto se ha llamado transmisión vertical. La infección del producto se puede dar durante el embarazo, parto o durante la lactancia. (Vazquez Campuzano, 2013)

2.2.2 SÍNDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA (SIDA)

2.2.2.1 DEFINICIÓN

Es el síndrome de inmunodeficiencia adquirida. Es la expresión patológica última de la infección producida por el VIH. El virus destruye el sistema inmunológico que se caracteriza por la reducción masiva del número de los Linfocitos T CD4, acompañadas de infecciones que rara vez causan problemas a personas sanas como las llamadas infecciones oportunistas o de formas agresivas como el sarcoma de Kaposi que aparecen al cabo de unos años tras la infección por VIH. (Vazquez Campuzano, 2013)

2.2.3 HONGOS

2.2.3.1 CARACTERÍSTICAS GENERALES

Las características fundamentales de los hongos son:

Todos son heterótrofos (quimioorganótrofos) por lo que tienen que alimentarse de materia orgánica preformada que utilizan como fuente de energía y de carbono; son eucariontes, es decir, presenta un núcleo diferenciado con membrana bien organizada. (Arenas, MICOLOGIA MEDICA ILUSTRADA, 2011)

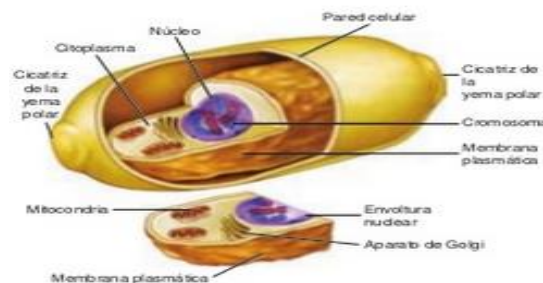


Gráfico 2-1: Estructura del Hongo

Fuente: microbiología-médica-de-sherris-5ta-edición

2.2.4 GÉNERO CÁNDIDA

2.2.4.1 DEFINICIÓN

El género Cándida está formado por diversas especies ampliamente distribuidas en la naturaleza y constituye uno de los grupos de hongos de mayor importancia entre las causantes de infecciones oportunistas. Cándida albicans, que puede hallarse como comensal en el tubo digestivo humano, es la especie de este género que causa infecciones con mayor frecuencia, seguida por C. parapsilosis, C. glabrata C. tropicales y C. krusei. (Prats, 2012)



Gráfico 2-2: Cándida

Fuente: <http://www.academia.edu/4213597/>

2.2.4.2 CARACTERÍSTICAS MITOLÓGICAS

- **Morfología macroscópica:** Forman colonias suaves, cremosas, con pigmentos variados según el género y la especie; pueden ser: blancas, crema, color café y negras.
- **Morfología microscópica:** Están constituidas por células redondas, ovals de 4 a 7µm de diámetro o gemantes denominadas blastosporas o blastoconidias; en algunas levaduras estas quedan unidas y se alargan formando una especie de filamento denominado pseudomicelio y se tiñen como Gram positivas por la tinción de Gram.
- **Fisiológicas:** Crecen en 24 a 72 horas en el medio de Sabouraud y en medios cromogénicos específicos para levaduras.
- **Reproducción:** Se reproducen asexualmente por gemación, observándose con frecuencia células formando yemas.

2.2.4.2 CLASIFICACIÓN DE LAS CÁNDIDA

- **Cándida Albicans:** es el principal agente productor de candidiasis, su apariencia macroscópica es una levadura, que forma colonias de color blanco a crema, redondas, con bordes regulares, de aspecto brillante o céreo, con un centro algo prominente, una superficie lisa y húmeda y de consistencia cremosa, su morfología microscópica es esférica y a veces ovalada de 2- 7 x 3 – 8.5 um, además se presentan aisladas, gemando en cadenas cortas y en racimos.
- **Cándida Tropicales:** la morfología macroscópica se encuentra formando colonias de color blanco o crema grisácea mate, blandas. De superficie lisa y cremosa. Presentan un borde micelial definido. En cuanto a su morfología microscópica son células globosas, ovaladas de 3- 5.5 por 4- 9 um, sin cápsula.
- **Cándida Krusei:** las colonias son de color blanca, opacas, blandas de superficie lisa con algunos pliegues. La morfología microscópica son células ovoides, elongadas y cilíndricas, de 2.2- 5.6 por 4.3- 5.2um.
- **Cándida Parapsilosis:** desarrollan colonias de color amarillento, blandas y brillantes, son de superficie lisa. La morfología microscópica son pequeñas ovaladas, elípticas y elongadas.
- **Cándida Guilliermondii:** la apariencia macroscópica forman colonias de color blanco, amarillento, blandas, brillantes y lisas. Microscópicamente se observan células ovaladas de 2- 4.5 por 2.5 -7 um; a veces se observan pequeñas células cilíndricas.
- **Cándida Glabrata:** esta especie es muy pequeña para una levadura (2 a 4um) y no produce hifas. Pertenece a la flora gastrointestinal y genital normales. Las infecciones más comunes ocurren en las vías urinarias, pero puede ocurrir infección de tejidos profundos y fungemias. (AHMAN, 2011)

2.2.4.4 TRATAMIENTO

Las especies de *Cándida* son sensibles a la anfotericina B, a los triazoles y a las equinocandinas, aunque *Cándida krusei* es naturalmente resistente a los triazoles y un porcentaje no despreciable de *Cándida glabrata* también.

En las levaduras, la resistencia es lenta en relación a las bacterias y solo aparece en pacientes tratados por mucho tiempo, como se ha observado en infecciones por *Cándida*, tratadas con azoles, por ello en las infecciones por *Cándida*, generalmente se efectúa tratamiento empírico y solo se recomienda efectuar antifungigrama en las infecciones sistémicas, para asegurar la sensibilidad de la *Cándida* al antifúngico utilizado, así como en casos de ausencia de respuesta de tratamiento.

La elección del antifúngico depende de la especie de *Cándida*, de la localización de la infección (cutaneomucosa o sistémica) y de la gravedad, que generalmente está en relación con los factores predisponentes generales. (Prats, 2012)

2.2.5 CANDIDIASIS O CANDIDOSIS

La micosis es causada por diversas especies de levaduras oportunistas del género *Cándida*, en especial *Cándida albicans* que afecta en particular mucosas (boca, vagina, etc.), piel, uñas y de manera excepcional otros órganos como pulmones e intestino.

2.2.5.1. ETIOLOGÍA

Se produce por diversas especies del género *Cándida*, dentro de la clase de Ascomycetes y familia Saccharomycetes. Las especies más frecuentes son las siguientes: *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. dubliniensis*, *C. parapsilosis*, *C. krusei*, *C. famata*, *C. guilliermondii* y *C. lusitaniae*.

2.2.5.2 DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA

La candidosis es una enfermedad cosmopolita y, sin duda alguna, es la micosis que más se presenta en todo el mundo.

2.2.5.3 HÁBITAT Y FUENTE DE INFECCIÓN

El hábitat de las diversas especies de *Cándida* es el humano. Algunas especies de *Cándida* son componentes de la flora habitual del cuerpo, se presenta desde los primeros días del nacimiento y tiene una gran predilección por las mucosas. Se encuentran en el tracto gastrointestinal, habitando boca, laringe y faringe; la cual se incrementa por la falta de aseo bucal; el estómago en general no es saprofitado porque presenta un PH demasiado ácido, en cambio coloniza intestino delgado y grueso. Las mucosas genitales son también saprofitadas y en vías respiratorias superiores y urinarias se encuentran con frecuencia.

2.2.5.4 VÍA DE ENTRADA

La *Cándida albicans* y otras especies oportunistas son parte de la flora habitual, en general va a provocar enfermedades endógenas debido a factores de predisposición del paciente y en ocasiones se adquiere en forma exógena, por ejemplo a través de catéteres y de jeringas no estériles.

2.2.5.5 EDAD Y SEXO

La candidosis se presenta en todas las edades, es común en lactantes, mujeres y adultos mayores.

2.2.5.6 PATOGENIA

Considerada como una clásica enfermedad por hongos oportunistas, las más frecuentes son las que afectan a la mucosa oral, vaginal y a la piel, aunque las más graves son las infecciones sistémicas que dan lugar a una elevada tasa de mortalidad, además la candidosis se relaciona en directo con los factores de predisposición asociados con el huésped; sin embargo no hay que olvidar que los agentes infecciosos, en este caso como los hongos también juegan un papel importante para que la enfermedad se establezca.

Factores predisponentes

A. Condiciones de los hongos para el oportunismo

- Soportar una temperatura de 37 centígrados o más.
- Realizar un cambio bioquímico, debido a que las condiciones del huésped son por lo general más ricas, razón por la cual se requiere la inducción de nuevas enzimas; la adaptación a un medio que por lo general presenta menor potencia de reducción, así como la variabilidad del PH de acuerdo con la región anatómica que afecte.
- Realizar un cambio morfológico, casi siempre con tendencia a la reducción.
- Factores de virulencia propios del hongo, como son diversas enzimas (proteasa, hialuronidasas, etc.), producción de melanina y diversas sustancias que favorecen la adaptación fúngica.
- Contacto con el hospedador. Hay algunos casos en los que no requiere un contacto exógeno debido a que ciertos hongos pertenecen a la flora habitual del cuerpo, por lo tanto estos tipos de enfermedades son endógenas, por ejemplo: candidosis, actinomicosis, geotricosis. (Bonifaz, MICOLOGÍA MÉDICA BÁSICA, 2012)

B. condiciones de predisposición del hospedero

- Enfermedades o procesos debilitantes: como la diabetes, tuberculosis, absceso hepático amibiano, hepatitis y los procesos debilitantes como la prematurez, embarazo y desnutrición.
- Inmunodeficiencias primarias o adquiridas: leucemia aguda o crónica, linfoblástica o mieloblástica, linfomas, enfermedad de Hodgkin, sarcomas y la infección por VIH-SIDA.
- Factores yatrogénicos: tratamiento con antibióticos de amplio o de corto espectro por largos períodos, debido a que disminuye la flora habitual (bacteriana) y como consecuencia rompen el equilibrio de los microorganismos.
- Trasplantes: renales, hepáticos, de corazón, medula ósea y el empleo de inmunosupresores para evitar el rechazo al órgano trasplantado.
- Cateterismo y nutrición parenteral: provocan la introducción de microorganismos a través de los fluidos del organismo.

- **Misceláneos:** involucra una serie de procesos de una determinada enfermedad como son: drogadicción, quemaduras, traumatismos, cambios de PH., mal estado de la dentadura y prótesis mal adaptadas.

2.2.6 CANDIDOSIS OROFARÍNGEA

La Candidiasis orofaríngea es una infección oportunista, que consiste en la inflamación de la mucosa orofaríngea debido a una infección por levaduras, principalmente por *Cándida albicans*. Su importancia como manifestación oral de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) ha impulsado en los últimos años el interés por este tipo de infección micótica. (orofaríngea, Candidiasis, 2010)

Las infecciones por *Cándida* son comunes en pacientes con deficiencias de linfocitos T pero rara en pacientes con deficiencia de linfocitos B. (Lamont , hajishengallis, & Jenkinson , 2014)

La mayor parte de las candidiasis orales son leves, de frecuencia asintomática o producir dolor o sensación de mal sabor de boca. La candidiasis orofaríngea se presenta en varias formas clínicas pero las más importantes son las siguientes:

- **Candidiasis pseudomembranosa o muguet:** se caracteriza por las típicas lesiones blanquecinas cremosas, adheridas a la mucosa bucal, que dejan un área eritematosa cuando se desprenden. Afecta sobre toda la mucosa bucal, labios y paladar. (lopez, Cardenas , & Urbano, 2012)



Gráfico 2-3: Candidiasis pseudomembranosa o muguet

Fuente: <http://www.odontocat.com/patoralcand.htm>

- **Candidiasis atrófica:** se manifiesta como un eritema brillante con pérdida de papilas en la lengua y en toda la cavidad oral.



Gráfico 2-4: Candidiasis atrófica

Fuente: www.uv.es/derma/CLindex/CLdermatofit/candi6.htm

- **Candidiasis hiperplásica crónica:** se caracteriza por áreas eritematosas de distribución simétrica junto a lesiones blanquecinas sobreelevadas que no se desprenden. Es la forma menos frecuente. (Iopez, Cardenas , & Urbano, 2012)



Gráfico 2-5: Candidiasis hiperplásica crónica

Fuente: <http://es.slideshare.net/angelicataka/candidiasis-14840310>

- **Quelitis angular:** existe eritema y grietas o fisuras en las comisuras labiales. (Iopez, Cardenas , & Urbano, 2012)



Gráfico 2-6: Quelitis angular

Fuente: <http://es.slideshare.net/angelicataka/candidiasis-14840310>

2.2.6.1 DIAGNÓSTICO DEL LABORATORIO

2.2.6.1.1. TOMA DE MUESTRAS

Exudado faríngeo: con la ayuda de un hisopo estéril y un baja lenguas se realiza la toma del área amigdalara y faríngea posterior así como zonas ulceradas o inflamadas. Se debe evitar rozar la torunda con la lengua o los labios antes y después de la toma.



Gráfico 2-7: Toma de muestra de exudado faríngeo

Fuente: Bio. María del Rosario Pacheco Rodríguez

2.2.6.1.2 EXAMEN DIRECTO

El examen directo brinda información presuntiva al ser una técnica rápida que puede ser útil como prueba diagnóstica. Las Cándidas se observan fácilmente en fresco o teñidas por la tinción de Gram.

Los principales exámenes directos son:

- **Hidróxido de potasio (KOH):** es una técnica en fresco, se coloca la muestra en un porta objeto más una gota de KOH al 10- 20 % para luego ser observada en el microscopio a 40x, lo que permite observar formas levaduriformes o pseudohifas cortas o largas (candidiasis) y se observan incoloras y transparentes.

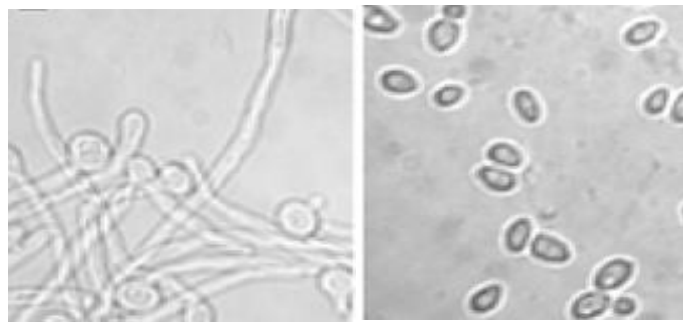


Gráfico 2-8: Observación de la *Candida* con hidróxido de potasio
Fuente: <http://ec.asm.org/content/2/5/1053/F4.expansion.html>

- **Tinción de Gram:** Los principios de la tinción de Gram están basados en las características de la pared celular de los hongos, la cual le confiere propiedades determinantes a cada microorganismo. (López-Jácome, 2014)

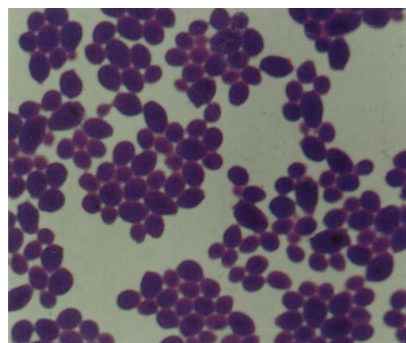


Gráfico 2-9: Observación de la levadura con Tinción de Gram
Fuente: <http://www.gefor.4t.com/hongos/candidaalbicans.html>

2.2.6.1.3 CULTIVO

Las diversas especies de *Cándida* crecen en la mayor parte de los medios de cultivos habituales, como son: gelosa sangre, infusión de cerebro de corazón, extracto de levadura y el más utilizado es el agar Sabouraud.

Medio de cultivo (Agar Sabouraud)

Es un medio selectivo, rico en glucosa (4%), con una alta osmolaridad, con un PH bajo (5 a 5,6), para mejor la selectividad del medio se puede añadir antibacterianos como el cloranfenicol, la gentamicina entre otros, la cual dificulta el crecimiento de las bacterias pero facilita el crecimiento de los hongos.

Inoculación de la muestra

La inoculación debe realizarse con estrías por agotamiento.

Incubación del medio de cultivo

Los medios de cultivo después de haber sido sembrados se incuban en aerobiosis, con un crecimiento de la *Cándida* de 24 a 72 horas a una temperatura de 28 a 37 °C.

Identificación de las colonias

Las *Cándidas* presentan colonias cremosas, opacas, con un diámetro de 3 a 7mm.

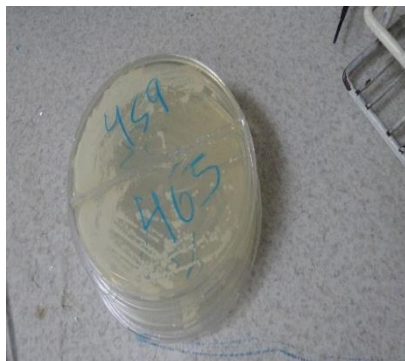


Gráfico 2-10: Crecimiento de colonias

Fuente: Laboratorio Clínico del Hospital Carlos Andrade Marín

2.2.7. ANTIFUNGIGRAMA

Método de difusión en disco

Fundamento

Es el mismo que para las bacterias, está basado en el estudio de la sensibilidad de las levaduras a los antifúngicos en función del halo de inhibición producido por la difusión del antifúngico en un medio de cultivo sólido. Los pasos a seguir son los mismos que para las bacterias pero con algunas modificaciones. (Cantón Lacasa, Martín Mazuelos, & Espinel-Ingroff)

Medio de cultivo

Mueller Hinton agar (MHA) suplementado con 2% de glucosa y 0,5 µg/ml de azul de metileno (pH 7,2 - 7,4). La adición de glucosa proporciona un mejor crecimiento de las levaduras y el azul de metileno aumenta la definición de los halos de inhibición.

Técnica para la preparación de Mueller Hinton

Preparación de placas MHA suplementado con glucosa y azul de metileno

- Preparar el medio de MHA siguiendo las indicaciones del fabricante y añadir 20 g de glucosa por litro de medio.
- Añadir 100 µl de la solución de azul de metileno (5mg/ml) por cada litro de medio.
- Esterilizar en autoclave.
- Dejar enfriar el medio a 45-50 °C y llenar las placas a razón de 28-30 ml de medio para placas de 9-10 cm de diámetro y 67-70 ml si son de 15 cm (altura de la capa de agar 4 mm).
- Dejar enfriar y guardar en nevera. (Cantón Lacasa, Martín Mazuelos, & Espinel-Ingroff)

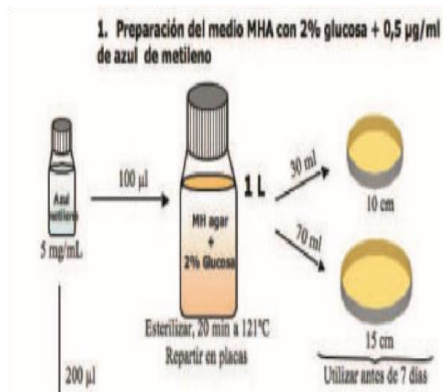


Gráfico 2-11: Preparación del medio de Mueller-Hinton agar suplementado

Fuente: <http://www.guia.reviberoammicol.com/Capitulo15.pdf>

Preparación del inóculo

- Se prepara tocando con el asa de cultivo 5 colonias ≥ 1 mm y de 24 h de crecimiento en placa de SDA que se resuspenden en un tubo de solución salina estéril (CINa 0,85%).
- Se agita bien y con ayuda de un turbidímetro, se ajusta a una densidad óptica 0,5 McFarland, añadiendo la cantidad necesaria de solución salina.
- Esta solución tiene una concentración aproximada de 1×10^6 - 5×10^6 UFC/ml. (Cantón Lacasa, Martín Mazuelos, & Espinel-Ingroff)

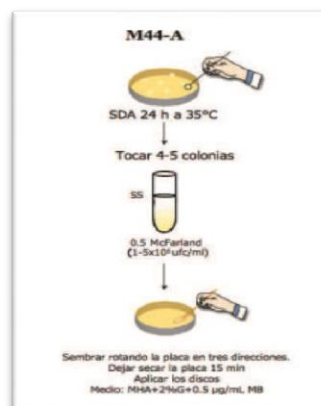


Gráfico 2-12: Preparación del inóculo levaduras

Fuente: <http://www.guia.reviberoammicol.com/Capitulo15.pdf>

Inoculación de las placas

- Sumergir una torunda de algodón en la suspensión del inóculo de 0.5 McFarland.
- Retirar el exceso de líquido rozando la torunda con las paredes del tubo.
- Sembrar la placa uniformemente. .
- Dejar secar 3-5 min y dejar la placa entreabierta.
- Aplicar los discos. (Cantón Lacasa, Martín Mazuelos, & Espinel-Ingroff)

Temperatura y tiempo de incubación

- Incubar a 35 ° C durante 20-24 h para *Cándida* spp.

Lectura

- Si no hay suficiente crecimiento a las 24 h reincubar y leer a las 48 h.
- Medir el halo de inhibición donde se produce una reducción importante del crecimiento.
- La lectura es subjetiva y se requiere experiencia para dar medidas exactas.
- La presencia de micro colonias en el borde del halo de inhibición o de colonias grandes en el interior del halo deben ser ignoradas.
- *C. glabrata* y *C. krusei*, pueden necesitar 48 h de incubación. (Cantón Lacasa, Martín Mazuelos, & Espinel-Ingroff)



Gráfico 2-13: Lectura de los halos de sensibilidad

Fuente: Laboratorio Clínico del Hospital Carlos Andrade Marín

Cepas Control de Calidad

En cada ensayo debe incluirse al menos una cepa control de calidad para poder detectar cualquier anomalía o desactivación del antifúngico.

El CLSI aconseja utilizar las siguientes cepas:

- C. parapsilosis ATCC 22019
- C. krusei ATCC 6258
- C. albicans ATCC 90028
- C. tropicalis ATCC 750 (Cantón Lacasa, Martín Mazuelos, & Espinel-Ingroff)

Antifúngico	Carga del disco	C. krusei ATCC 6258	C. parapsilosis ATCC 22019	C. albicans ATCC 90028	C. tropicalis ATCC 750
Fluconazol	25ug		22-23	28-39	26-37
Voriconazol	1ug	16-25	28-37	31-42	*

Gráfico 2-14: Cepas de control

Fuente: <http://www.guia.reviberoammicol.com/Capitulo15.pdf>

Puntos de corte para cándida spp.

Antifúngico	Carga del disco	Diámetro mm	
		R	S
Fluconazol	25 µg	≤14	≥19
Voriconazol	1 µg	≤13	≥17

Gráfico 2-15: Puntos de corte par cándida spp.

Fuente: <http://www.guia.reviberoammicol.com/Capitulo15.pdf>

2.2.8 ANTIFÚNGICOS

El antifúngico o antimicótico es aquella sustancia que tiene la capacidad de evitar el crecimiento de algunos tipos de hongos o incluso de provocar su muerte.

2.2.8.1 CLASIFICACIÓN

Los medicamentos antifúngicos se pueden clasificar de acuerdo a su estructura química siendo los de mayor importancia clínica los azoles.

- Azoles : como los imidazoles y los triazoles
- Poliénicos: como la anfotericina B, piramicina y la nistatina.
- Equinocandinas: como la caspofungina, micafungina y la anidulafungina.
- Otros como la Flucitosina Terbinafina y la Griseofulvina

2.2.9 AZOLES

Los azoles son preparados sintéticos, constituidos por varios anillos fenólicos, cuando en estos hay dos moléculas de nitrógeno se denominan imidazoles y cuando hay tres triazoles.

Mecanismo de acción

Los azoles actúan bloqueando la formación del ergosterol en la membrana celular de los hongos por inhibición del lanosterol 14 alfa –desmetilasa dependiente del citocromo P450. Los azoles se comportan como fungistáticos.

2.2.10 IMIDAZOLES

Son antimicóticos de amplio espectro; actúan contra mohos y levaduras; así como también tienen actividad antibacteriana y contra protozoarios.

Todos presentan un anillo imidazol libre unido a otros anillos aromáticos por medio de una unión N- C en posición 1. La mayoría se presentan en crema o solución al 1 o 2%, y algunos también en polvo, gel, champú y espuma. (Arenas, MICOLOGIA MEDICA ILUSTRADA, 2011)

Los más importantes son los siguientes:

- **Ketoconazol:** Es uno de los primeros fármacos antimicóticos de amplio espectro, es tóxico en altas dosis. Al ser un fármaco fungistático, no es útil en inmunocomprometidos, se usa principalmente para dermatofitos y las candidiasis superficiales. La absorción del ketoconazol es por vía oral, la cual se ve favorecida por la acidez gástrica, circula por la sangre unido a la albúmina y glóbulos rojos y su penetración en LCR es escasa, su metabolización es hepática; la vida media de eliminación es de 1 a 6 horas, donde los metabolitos se excretan por la orina y por la heces.
- **Miconazol:** Es un fármaco que se absorbe mal por vía oral, por vía intravenosa su uso es limitado debido a su alta toxicidad, es útil en el tratamiento tópico de las candidiasis vaginales y otras micosis superficiales. En un 90% se une a las proteínas plasmáticas, pero no se difunde hacia LCR. La vida media es de 20 horas y su eliminación es a través de las heces.
- **Clotrimazol:** Es un medicamento que puede usarse por vía oral siendo su absorción casi nula, además es tópica para el tratamiento de micosis superficiales como: dermatofitias sobre todo de los pies, candidiasis orofaríngeas y vulvovaginitis. Debido a su alta toxicidad gastrointestinal y neurológica este fármaco no se utiliza por vía sistémica. La vida media de eliminación de la droga es de 3,5 a 5 y parte de la droga absorbida es eliminada por la orina como metabolitos inactivos y en menor medida por vías biliares.

2.2.11 TRIAZOLES

Son derivados azólicos que difieren de los imidazoles por poseer tres átomos de nitrógeno en el anillo imidazol en lugar de dos.

Entre los medicamentos de mayor elección tenemos al itraconazol, fluconazol y voriconazol.

- **Itraconazol:** Es un triazol activo por vía oral, frente a las levaduras (*Cándida* y *criptococo*), hongos dimórficos, dermatofítico, tiene un espectro de acción mayor

que el fluconazol al ser eficaz frente a hongos dematiáceos y *Aspergillus*. En su formulación oral necesita PH de ácido para su absorción, es poco hidrosoluble y difunde mal al líquido cefalorraquídeo.

- **Fluconazol:** Es eficaz frente a la mayor parte de Cándidas, incluyendo *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicales*. *C. glabrata* a excepción de la *C. Krusei* que es intrínsecamente resistente.
- **Voriconazol:** Es eficaz frente a especies de Cándida, incluso sobre especies resistente o pocos sensibles al fluconazol como *C. krusei*. *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*.

2.2.12 FLUCONAZOL

2.2.12.1 ESTRUCTURA QUÍMICA

El fluconazol es un derivado triazólico formado por 2 anillos que contienen 3 átomos de nitrógeno, el anillo bencénico presenta 2 flúor y su peso molecular es relativamente bajo, 306,3 Da.

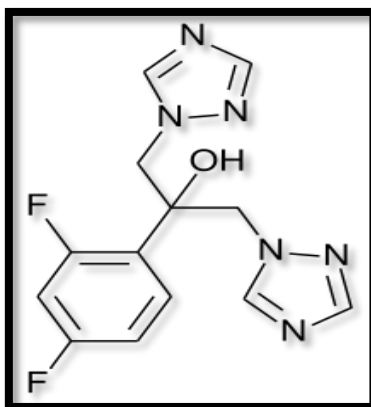


Gráfico 2-16: Estructura química del Fluconazol

Fuente: <https://es.wikipedia.org/wiki/Fluconazol>

2.2.12.2 MECANISMO DE ACCIÓN

Bloquea la formación del ergosterol en la membrana celular de los hongos por inhibición de la 14 α desmitelasa que es una enzima del citocromo P450 microsomal.

2.2.12.3 FARMACOCINÉTICA

- **Absorción:** el fluconazol se utiliza por vía intravenosa u oral y no depende de la acidez gástrica ni de la ingestión con alimentos. Presenta una biodisponibilidad del 85 al 90%.
- **Distribución:** el fluconazol es muy hidrosoluble, se une levemente a las proteínas plasmáticas alcanzando una concentración máxima de 4 a 8 ug/ml. Se alcanzan muy buenas concentraciones en LCR (60-80% de valores plasmáticos).
- **Metabolismo y excreción:** su metabolismo es escaso por el sistema enzimático citocromo CYP450. Tiene vida media de 25 a 30 h y el 80% de la dosis se excreta sin cambios en la orina y el 2% en la materia fecal.

2.2.12.4 USOS CLÍNICOS

El fluconazol presenta un amplio espectro de actividad siendo activo frente candidiasis localizadas como: candidiasis orofaríngeas fundamentalmente en pacientes con VIH, candidiasis vaginales y sistémicas. Criptococosis causado por *Cryptococcus*.

2.2.12.5 EFECTOS ADVERSOS

Los efectos más comunes son: malestar gastrointestinal, diarrea, náusea, vómitos, cefalea y alteraciones dermatológicas como rash.

2.2.13 VORICONAZOL

2.2.13.1 ESTRUCTURA QUÍMICA

Es un triazol de segunda generación, tiene una estructura química similar al fluconazol pero difiere al tener un grupo flúor piridina mas un grupo metilo por tanto tiene mayor actividad antifúngica.

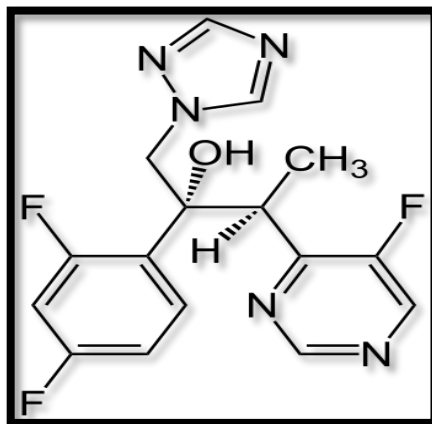


Gráfico 2-17: Estructura química del Voriconazol
Fuente: <https://es.wikipedia.org/wiki/Voriconazol>

2.2.13.2 MECANISMO DE ACCIÓN

Bloquea la formación del ergosterol en la membrana celular de los hongos por inhibición de la 14 α desmetilasa que es una enzima del citocromo P450 microsomal.

2.2.13.3 FARMACOCINÉTICA

- **Absorción:** su absorción es por vía oral y los cambios de PH gástrico no afecta su absorción.
- **Distribución:** se une a las proteínas plasmáticas en un 65%. Tiene una vida media de eliminación de seis horas. En el líquido cefalorraquídeo alcanza niveles del 42 al 67% de la concentración plasmática, razón por la cual tiene indicación del tratamiento de las Aspergilosis Cerebral
- **Metabolismo y excreción:** se excreta por orina y bilis principalmente metabolitos.

2.2.13.4 USOS CLÍNICOS

Actúa frente a Cándidas resistentes al fluconazol y Aspergillus, siendo el antifúngico de elección de las aspergilosis invasivas.

2.2.13.5 EFECTOS ADVERSOS

Los efectos adversos son: trastornos gastrointestinales inespecíficos, astenia, rash, prurito, purpúricas.

2.2.14 RESISTENCIA Y SENSIBILIDAD

2.2.14.1 GENERALIDADES

Los microorganismos son naturalmente sensibles a unos antimicrobianos y resistentes a otros. Además la mayoría de ellos pueden adquirir resistencia a antimicrobianos a los que previamente eran sensibles, por ello una de las actividades más relevantes que se realiza en un laboratorio de microbiología clínica es la de determinar la sensibilidad o la resistencia de los microorganismos a los diferentes antimicrobianos, para orientar al tratamiento. (Prats, 2012)

Estos estudios se realizan mediante unas técnicas que en términos genéricos se denomina antibiograma. Sin embargo, en la práctica este término se aplica a los procedimientos para el estudio de la sensibilidad de las bacterias. Las técnicas para el estudio de la sensibilidad de los hongos se conoce como antifungigrama, para los virus esta técnicas suelen denominarse pruebas o estudios de la sensibilidad a medicamentos antivíricos.

Es el estudio de la sensibilidad de las bacterias mediante el antibiograma es sencillo y esta estandarizado, por ello en la mayoría de los casos cuando se aísla una cepa patógena se estudia su sensibilidad.

Las técnicas para evaluar la sensibilidad de los hongos (antifungigrama) están menos estandarizados y para los virus las pruebas de sensibilidad son complejas y caras por lo que solo se efectúa en circunstancias determinadas. En la actualidad en los laboratorios de diagnóstico se estudia la sensibilidad de los protozoos ni de los helmintos a los antiparasitarios. (Prats, 2012)

2.2.15 MECANISMOS DE RESISTENCIA A LOS AZOLES

La utilización generalizada de los azoles, en especial de fluconazol, como tratamiento y profilaxis de las micosis ha originado la aparición de casos de resistencia a este grupo de antifúngicos.

La resistencia a los azoles del género *Cándida* podría deberse a los siguientes mecanismos:

- Modificación de la cantidad o la estructura de las enzimas diana.
- Reducción del acceso del fármaco a su diana o alguna combinación de ambos mecanismos.

Las mutaciones de los genes que codifican la enzima diana (ERG11), lanosterol 14- α -desmetilasa, generan una diana modificada con una menor afinidad por los azoles. La sobreexpresión de ERG11 produce grandes cantidades de la enzima diana, por lo su inactivación requiere la presencia de más moléculas del fármaco en el interior de la célula.

Estos mecanismos pueden actuar de forma independiente, secuencial y simultánea y crear cepas de *Cándida* con niveles cada vez mayores de resistencia a los azoles. (Murray, 2013)

Los métodos de estudio de la sensibilidad de las levaduras se basan en técnicas de microdilución en medio líquido, semejantes a las utilizadas para el estudio de las bacterias. Estas técnicas han seguido un largo complejo proceso de estandarización durante más de una década. (Prats, 2012)

2.3 DEFINICIONES DE TÉRMINOS BÁSICOS

- **Aerobios:** Se denominan aerobios o aeróbicos a los organismos que pueden vivir o desarrollarse en presencia de oxígeno diatómico.
- **Actinomicosis:** es una enfermedad causada por una bacteria anaerobia, llamada *Actinomyces israelii*, la cual es un organismo común, que normalmente no causa enfermedad (no patógeno) y que se encuentra en la nariz y en la garganta.
- **Biodisponibilidad:** es un concepto farmacocinético que alude a la fracción y la velocidad a la cual la dosis administrada de un fármaco alcanza su diana terapéutica (canales, transportadores, receptores, que son macromoléculas proteicas), lo que implica llegar hasta el tejido sobre el que actúa.
- **Blastosporas:** Son esporas que se forman por gemación.
- **Citocromo P450:** es una enorme y diversa superfamilia de hemoproteínas encontradas en bacterias, archaea y eucariotas, que participan en la fase I del metabolismo de xenobióticos, incluyendo los fármacos, y en funciones biosintéticas endógenas por reacciones de oxidación, reducción e hidrólisis..
- **Gemación:** es la protusión externa del protoplasma materno formando un saliente (yema o gema), que va creciendo poco a poco y, finalmente, se desprende convirtiéndose en un nuevo individuo.
- **Heterótrofos:** es aquel que se alimenta con elementos diferentes a uno, que toma elementos de la naturaleza, del espacio que lo rodea para alimentarse.
- **Hidrosoluble:** Cualquier sustancia que tenga afinidad por el agua y, en consecuencia, se pueda disolver en ella. Las sustancias hidrosolubles tienen características químicas, toxicológicas y ambientales específicas.
- **Hongos dimórficos:** son algunos hongos que pueden presentar forma de moho o de levadura (dimorfismo).
- **Hongos filamentosos:** (Mohos) son organismos pluricelulares que tiene múltiples hifas y se reproducen por formación de hifas.
- **Hongo oportunista:** Son miembros habituales de la flora humana normal. Al aparecer deficiencias en la defensa de un individuo, pueden llegar a producir enfermedades que varían en su gravedad, pudiendo asociarse con una infección

superficial de la piel o las mucosas hasta llegar a producir una infección sistémica con afectación de múltiples órganos internos.

- **Hongo saprófito:** es el que se alimenta de materia orgánica muerta o en descomposición.
- **Infecciones sistémicas:** Hablamos de infecciones sistémicas cuando una enfermedad infecciosa afecta a todo el organismo en conjunto, entendiéndose a todos los sistemas.
- **Linfocitos T CD4:** Los linfocitos-T CD4 son un tipo de células que constituyen una parte esencial del sistema inmunitario. Su función principal es la de activar al propio sistema alertándole de la presencia de patógenos o de una replicación errónea de células humanas, para que pueda hacerles frente y corregir la situación.
- **Osmolaridad:** Se conoce como osmolaridad a la medida que expresa el nivel de concentración de los componentes de diversas disoluciones.
 - **Pseudomicelio:** es el conjunto de células encadenadas originadas por gemación sin constituir un verdadero micelio. Aparece en las levaduras.
 - **Proteasas:** son enzimas proteolíticas que catalizan la rotura hidrolítica de los enlaces peptídicos.
 - **Proteínas plasmáticas:** son un conjunto de moléculas formadas por la unión de diversos aminoácidos que se encuentran en el plasma sanguíneo. Son interesantes de analizar porque en muchos casos su exceso o deficiencia es un signo claro de enfermedad.
 - **Turbidímetro:** es un medidor portátil con una gran pantalla que cumple todas las exigencias para medir la turbidez in situ.
 - **Vida media de un fármaco:** Se refiere, como su nombre indica, al tiempo que un medicamento se mantiene activo; en concreto: al tiempo que tarda en ver reducida a la mitad la cantidad que se ha tomado.

2.4 HIPÓTESIS Y VARIABLES

2.4.1 HIPÓTESIS

La determinación de la resistencia y sensibilidad al fluconazol en muestras de secreción faríngea es una ayuda importante en el tratamiento de enfermedades causadas por Cándidas en pacientes con VIH/SIDA del Hospital Carlos Andrade Marín.

2.4.2 VARIABLES

Variable independiente

La Cándida

Variable dependiente

La resistencia y sensibilidad al fluconazol en pacientes con VIH/SIDA.

2.5 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Tabla 1: Operacionalización de variables

VARIABLES	DEFINICIONES CONCEPTUALES	CATEGORÍAS	INDICADORES	TÉCNICAS E INSTRUMENTOS
<p>Variable independiente</p> <p>La Cándida</p>	<p>La Cándida es un hongo redondo u ovalado que suele encontrarse en la flora común de boca, intestino y vagina, pero que puede infectar piel y mucosas.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Cándida albicans ▪ Cándida glabrata ▪ Cándida tropicalis ▪ Cándida krusei 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Amígdalas enrojecidas ▪ Cefalea ▪ Fiebre ▪ Dolor de garganta ▪ Vómitos ▪ Diarrea ▪ Náusea ▪ Rash 	<p>Observación</p> <p>Historia Clínica</p> <p>Resultado</p>
<p>Variable dependiente</p> <p>La resistencia y sensibilidad al fluconazol en pacientes con VIH/SIDA.</p>	<p>Resistencia: es la capacidad de los microorganismos para resistir la acción de los antimicóticos.</p> <p>Sensibilidad: es la concentración del medicamento necesario para destruir el agente infeccioso.</p>	<p>Halo de resistencia: ≤ 14</p> <p>Halo de sensibilidad: ≥ 19</p>	<p>Si hay resistencia puede producir infecciones sistémicas.</p> <p>Si hay sensibilidad se evita infecciones sistémicas.</p>	<p>Observación</p> <p>Historia Clínica</p> <p>Resultado</p>

CAPÍTULO III

3. MARCO METODOLÓGICO

3.1 MÉTODO

Métodos de la investigación

En la investigación que se presenta se aplicó:

Método inductivo: parte de lo particular a lo general para llegar a una conclusión general; partiendo desde la toma de muestra a los pacientes con VIH/SIDA, estudio de la muestra, análisis e interpretación de la misma para la determinación de la resistencia y sensibilidad del fluconazol y voriconazol hacia la Cándida.

Tipo de la investigación

Descriptiva: se empleó el estudio descriptivo porque se estudió las variables de un problema para establecer si existe una relación causa-efecto.

Diseño de la investigación

Campo: Para este trabajo se realizó la investigación en las instalaciones del Laboratorio Clínico del Hospital Carlos Andrade Marín.

Bibliográfica: mediante las técnicas y estrategias que se emplearon para acceder a libros, artículos, revistas científicas y sitios web que contienen la información pertinente de nuestro estudio de investigación.

Tipo de estudio

Estudio Prospectivo: se inició con una supuesta causa, se definió la población que participó en nuestro estudio y luego se siguió a través del tiempo a una población determinada a través de exámenes clínicos periódicos, hasta determinar o no la aparición del efecto.

3.2 POBLACIÓN Y MUESTRA

3.2.1 POBLACIÓN

La población que fue atendida en el Hospital “Carlos Andrade Marín” fueron de 150 pacientes.

3.2.2 MUESTRA

De la población de 150 pacientes se aplicó la fórmula para obtener la muestra y el resultado fue 109 pacientes.

$$n = \frac{N\sigma^2Z^2}{(N-1)e^2 + \sigma^2Z^2}$$

$$n = \frac{150 \times 0,25 \times 3,84}{149 \times 0,0025 + 0,25 \times 3,84}$$

$$n = \frac{144}{1,3175}$$

$$n = 109$$

n = el tamaño de la muestra.

N = tamaño de la población.

σ = Desviación estándar de la población que, generalmente cuando no se tiene su valor, suele utilizarse un valor constante de 0,5.

Z = Valor obtenido mediante niveles de confianza. Es un valor constante que, si no se tiene su valor, se lo toma en relación al 95% de confianza equivale a 1,96 (como más usual) o en relación al 99% de confianza equivale 2,58, valor que queda a criterio del investigador.

e = Límite aceptable de error muestral que, generalmente cuando no se tiene su valor, suele utilizarse un valor que varía entre el 1% (0,01) y 9% (0,09), valor que queda a criterio del encuestador.

3.3 TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Para la recolección de datos empleamos como técnica la observación.

El instrumento que se utilizó fue el sistema AS400 y el consentimiento informado para obtener la historia clínica del paciente.

3.4 TÉCNICAS PARA EL ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS

Técnicas estadísticas: Utilizamos el paquete Excel para elaborar las gráficas correspondientes a los datos estadísticos obtenidos de nuestra investigación.

Técnicas lógicas: Empleamos el análisis interpretativo para explicar detalladamente las tablas y gráficas estadísticas obtenidas de nuestro proyecto investigativo.

3.5. EXPOSICIÓN DE RESULTADOS

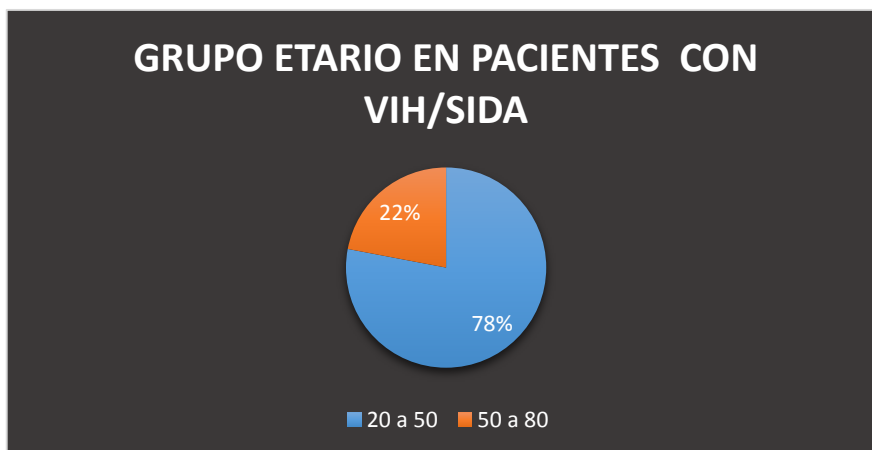
TABLA 1-1: GRUPO ETARIO EN PACIENTES CON VIH/SIDA

GRUPO ETARIO	CANTIDAD	PORCENTAJE
20 a 50	85	78%
50 a 80	24	22%
TOTAL	109	100%

Fuente: Datos recopilados del Laboratorio Clínico del Hospital “Carlos Andrade Marín”

Elaborado por: Maricela chacha y Miryan Tapia

GRÁFICO 2.18: GRUPO ETARIO EN PACIENTES CON VIH/SIDA



Fuente: Datos recopilados del Laboratorio Clínico del Hospital “Carlos Andrade Marín”

Elaborado por: Maricela chacha y Miryan Tapia

Interpretación: los resultados muestran que el 78% de los pacientes con VIH/SIDA comprenden de 20 a 50 años, el 22% comprenden a pacientes de 50 a 80 años.

Análisis: De los 109 pacientes estudiados, el porcentaje mayor lo conforman la población de adultos jóvenes de 20 a 50 años, debido a su vida sexual activa y reproductiva.

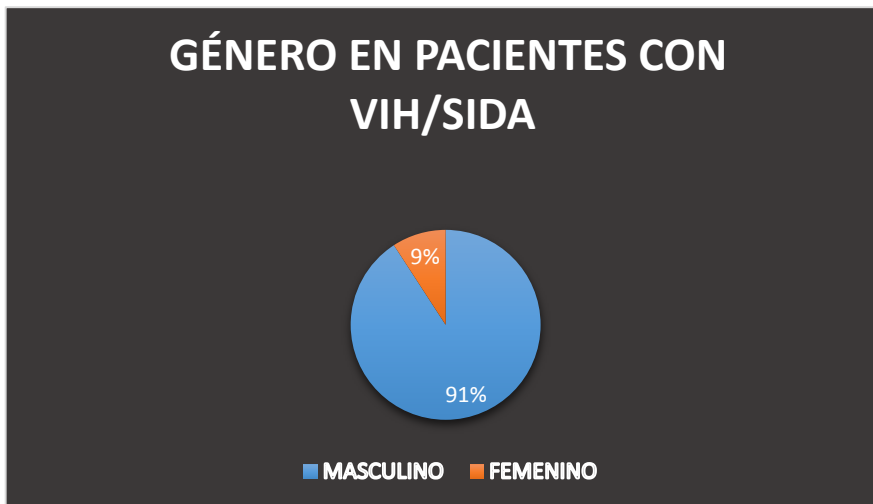
TABLA 2-1: GÉNERO EN PACIENTES CON VIH/SIDA

GÉNERO	CANTIDAD	PORCENTAJE
MASCULINO	99	91%
FEMENINO	10	9%
TOTAL	109	100%

Fuente: Datos recopilados del Laboratorio Clínico del Hospital “Carlos Andrade Marín”

Elaborado por: Maricela chacha y Miryan Tapia

GRÁFICO 2.19: GÉNERO DE PACIENTES CON VIH/SIDA



Fuente: Datos recopilados del Laboratorio Clínico del Hospital “Carlos Andrade Marín”

Elaborado por: Maricela chacha y Miryan Tapia

Interpretación: De 109 de los pacientes con VIH/SIDA muestran que el 91% son hombres y el 9% son mujeres.

Análisis: se puede observar que la enfermedad de VIH/SIDA se presenta con mayor incidencia en el género masculino tomando en cuenta que la mayoría está conformado por homosexuales.

TABLA 3-1: TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL EN PACIENTES CON VIH/SIDA

TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL	CANTIDAD	PORCENTAJE
TERAPIA ANTIRRETROVIRAL	108	99%
SIN TERAPIA ANTIRRETROVIRAL	1	1%
TOTAL	109	100%

Fuente: Datos recopilados del Laboratorio Clínico del Hospital “Carlos Andrade Marín”

Elaborado por: Maricela chacha y Miryan Tapia

GRÁFICO 2.20: TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL EN PACIENTES CON VIH/SIDA



Fuente: Datos recopilados del Laboratorio Clínico del Hospital “Carlos Andrade Marín”

Elaborado por: Maricela chacha y Miryan Tapia

Interpretación: en cuanto al tratamiento antirretroviral de nuestra población, el 99% de los pacientes reciben tratamiento antirretroviral y el 1 % de los pacientes no reciben tratamiento antirretroviral

Análisis: podemos apreciar que de los 109 de la población estudiada, la mayoría corresponde a los pacientes que reciben tratamiento antirretroviral, por lo que su sistema inmunológico es bajo, mientras que el 1 % no reciben tratamiento antirretroviral.

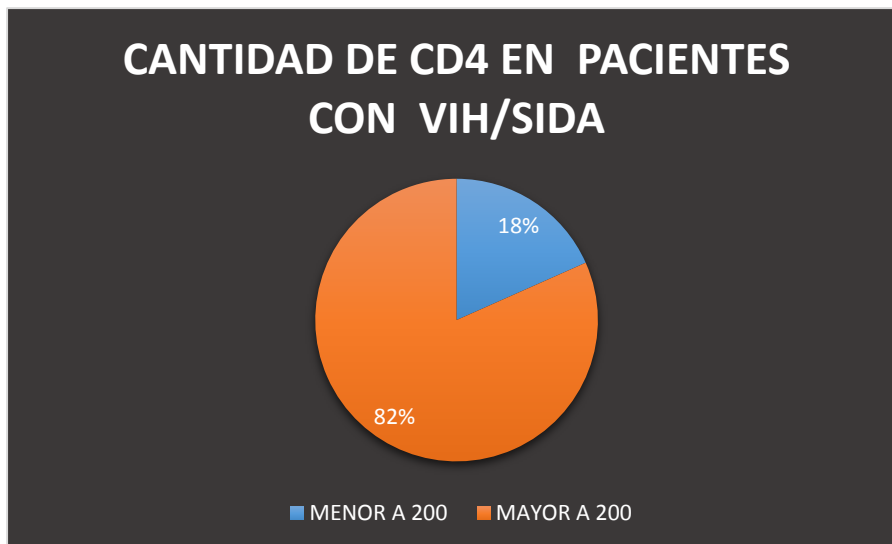
TABLA 4-1: CANTIDAD DE CD4 DE LOS PACIENTES CON VIH/SIDA

CD4	CANTIDAD	PORCENTAJE
MENOR A 200	20	18%
MAYOR A 200	89	82%
TOTAL	109	100%

Fuente: Datos recopilados del Laboratorio Clínico del Hospital “Carlos Andrade Marín”

Elaborado por: Maricela chacha y Miryan Tapia

GRÁFICO 2.21: CANTIDAD DE CD4 EN PACIENTES CON VIH/SIDA



Fuente: Datos recopilados del Laboratorio Clínico del Hospital “Carlos Andrade Marín”

Elaborado por: Maricela chacha y Miryan Tapia

Interpretación: los CD4 de los pacientes en estudio, representa el 82% mayor a 200, el 18% menor a 200.

Análisis: se observa que el 18% de los pacientes se encuentran en inmunosupresión debido al conteo menor a 200 de linfocitos TCD4.

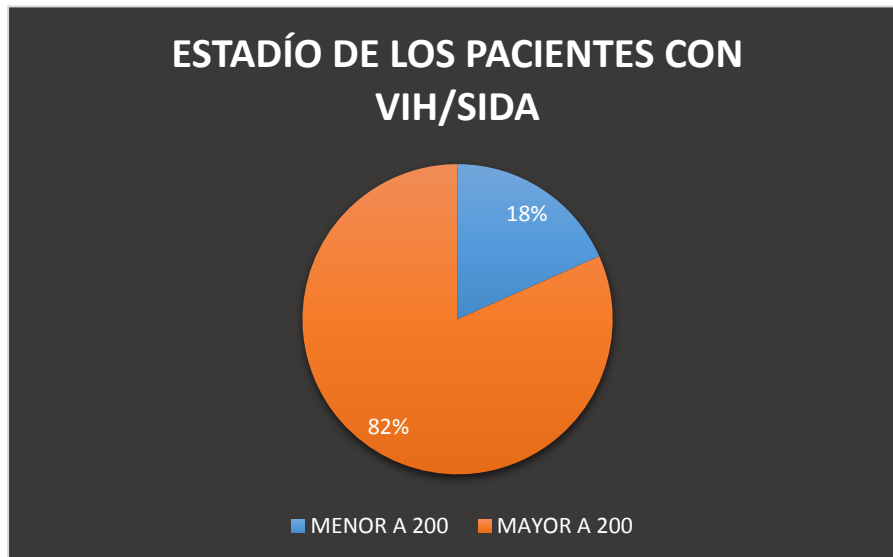
TABLA 5-1: ESTADÍO EN PACIENTES CON VIH/SIDA

ESTADÍO (VIH/SIDA)	CANTIDAD	PORCENTAJE
MENOR A 200	20	18%
MAYOR A 200	89	82%
TOTAL	109	100%

Fuente: Datos recopilados del Laboratorio Clínico del Hospital “Carlos Andrade Marín”

Elaborado por: Maricela chacha y Miryan Tapia

GRÁFICO 2.22: ESTADÍO DE LOS PACIENTES CON VIH/SIDA



Fuente: Datos recopilados del Laboratorio Clínico del Hospital “Carlos Andrade Marín”

Elaborado por: Maricela chacha y Miryan Tapia

Interpretación: En el estadío, el 82% es mayor a 200 CD4, representa la cantidad de pacientes con VIH y el 18% menor a 200 CD4 son pacientes con SIDA.

Análisis: Se demuestra que 18% de los pacientes estudiados están en etapa de SIDA con mayor riesgo a contraer enfermedades oportunistas y que este evolucione a enfermedades sistémicas por hongos, mientras tanto que el 82% puede contraer enfermedad oportunista pero su sistema inmune la puede combatir con mayor facilidad.

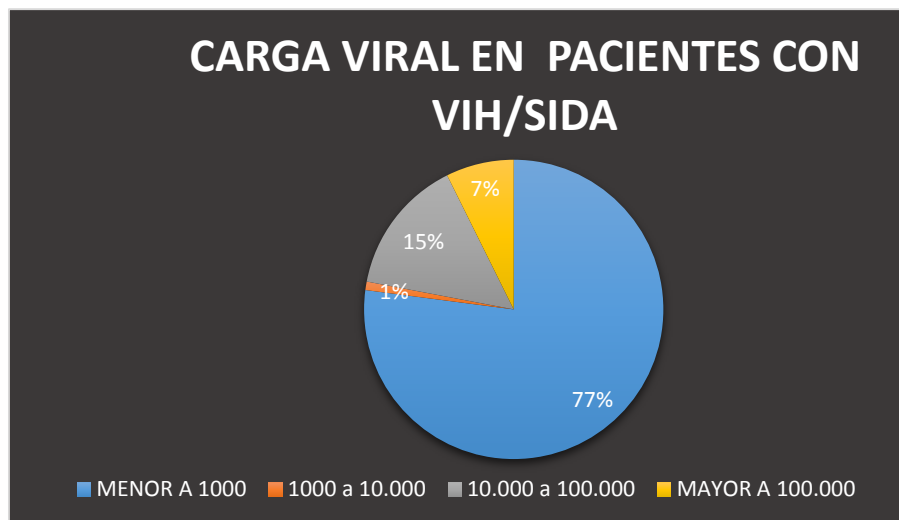
TABLA 6-1: CARGA VIRAL EN PACIENTES CON VIH/SIDA

CARGA VIRAL	CANTIDAD	PORCENTAJE
MENOR A 1.000	84	77%
1000 a 10.000	1	1%
10.000 a 100.000	16	15%
MAYOR A 100.000	8	7%
TOTAL	109	100%

Fuente: Datos recopilados del Laboratorio Clínico del Hospital “Carlos Andrade Marín”

Elaborado por: Maricela chacha y Miryan Tapia

GRÁFICO 2.23: CARGA VIRAL DE LOS PACIENTES CON VIH/SIDA



Fuente: Datos recopilados del Laboratorio Clínico del Hospital “Carlos Andrade Marín”

Elaborado por: Maricela chacha y Miryan Tapia

Interpretación: el 77% su carga viral es menor a 1000, el 15% está representado de 10000 a 100000, mientras tanto el 7% corresponde a la cifra mayor a 100000 y el 1% es de 1000 a 10000.

Análisis: se observa que el 77% de los pacientes presentan una carga viral menor a 1000 por ende la cantidad de virus es indetectable, y a su vez tiene menor capacidad de ser infectante en relación con los antes ya mencionados.

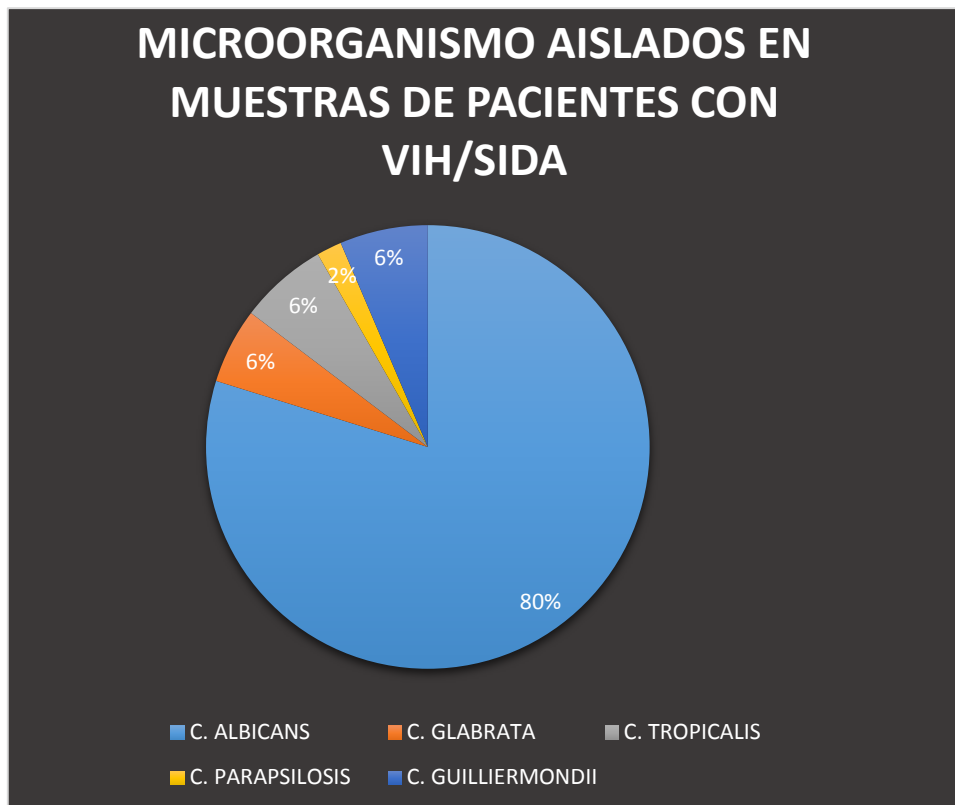
TABLA 7-1: MICROORGANISMOS AISLADOS EN MUESTRAS DE PACIENTES CON VIH/SIDA

MICROORGANISMO	CANTIDAD	PORCENTAJE
C. ALBICANS	87	80%
C. GLABRATA	6	6%
C. TROPICALIS	7	6%
C. PARAPSILOSIS	2	2%
C. GUILLIERMONDII	7	6%
TOTAL	109	100%

Fuente: Datos recopilados del Laboratorio Clínico del Hospital "Carlos Andrade Marín"

Elaborado por: Maricela Chacha y Miryan Tapia

GRÁFICO 2.24: MICROORGANISMOS ASILADOS EN MUESTRAS DE PACIENTES CON VIH/SIDA



Fuente: Datos recopilados del Laboratorio Clínico del Hospital "Carlos Andrade Marín"
Elaborado por: Maricela chacha y Miryan Tapia

Interpretación: de los microorganismos aislados 80 % de C. Albicans, el 7% Candida Tropicalis, el 7% de C. guilliermondii, el 6% de C. Glabrata, el 2% lo conforma la C. Parapsilosis.

Análisis: el microorganismo aislado que ha prevalecido en los pacientes de estudio es la C. Albicans ya que es el principal comensal del tubo digestivo del humano.

TABLA 8-1: SENSIBILIDAD Y RESISTENCIA AL FLUCONAZOL EN PACIENTES CON VIH/SIDA

FLUCONAZOL	CANTIDAD	PORCENTAJE
SENSIBILIDAD	109	100%
RESISTENCIA	0	0%
TOTAL	109	100%

Fuente: Datos recopilados del Laboratorio Clínico del Hospital “Carlos Andrade Marín”

Elaborado por: Maricela chacha y Miryan Tapia

GRÁFICO 2.25: SENSIBILIDAD Y RESISTENCIA AL FLUCONAZOL EN PACIENTES CON VIH/SIDA



Fuente: Datos recopilados del Laboratorio Clínico del Hospital “Carlos Andrade Marín”

Elaborado por: Maricela chacha y Miryan Tapia

Interpretación: de los 109 pacientes, el 100% corresponde a la sensibilidad de los microorganismo hacia el fluconazol y el 0% corresponde a la resistencia hacia el fluconazol.

Análisis: se evidencia que todos los microorganismos aislados son sensibles al fluconazol ya que el antimicótico presentó buen espectro de acción.

TABLA 9-1: SENSIBILIDAD Y RESISTENCIA AL VORICONAZOL EN PACIENTES CON VIH/SIDA

VORICONAZOL	CANTIDAD	PORCENTAJE
SENSIBILIDAD	109	100%
RESISTENCIA	0	0%
TOTAL	109	100%

Fuente: Datos recopilados del Laboratorio Clínico del Hospital “Carlos Andrade Marín”

Elaborado por: Maricela chacha y Miryan Tapia

GRÁFICO 2.26: SENSIBILIDAD Y RESISTENCIA AL VORICONAZOL EN PACIENTES CON VIH/SIDA



Fuente: Datos recopilados del Laboratorio Clínico del Hospital “Carlos Andrade Marín”

Elaborado por: Maricela chacha y Miryan Tapia

Interpretación: de los 109 pacientes, el 100% corresponde a la sensibilidad de los microorganismo hacia el voriconazol y el 0% corresponde a la resistencia hacia el fluconazol.

Análisis: se evidencia que todos los microorganismos aislados son sensibles al voriconazol ya que el antimicótico presentó buen espectro de acción.

3.6 COMPROBACIÓN DE LA HIPÓTESIS

La hipótesis en estudio es verdadera, ya que se demostró que se puede seguir tratando con fluconazol como primera elección a los pacientes que presentan Candidiasis orofaríngea, debido a que se comprobó que hay 100% de sensibilidad y nula resistencia en estas especies con relación al fármaco.

CAPÍTULO IV

4. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

4.1 CONCLUSIONES

- Mediante el sistema AS-400, se estableció el análisis de las historias clínicas de los pacientes donde se conoció el estadio VIH o SIDA del paciente tomando en cuenta la cantidad de linfocitos T CD4.
- Por medio de la prueba del antifungigrama, se determinó la resistencia y sensibilidad que las muestras en estudio presentaron al fluconazol y voriconazol, permitiéndonos observar claramente los halos de susceptibilidad que presentaron ante estos antimicóticos.
- De los resultados obtenidos mediante los datos estadísticos, se concluyó que los hongos aislados presentaron 100% de sensibilidad tanto al fluconazol como el voriconazol in vitro, lo que determina que el tratamiento antimicótico que recibieron estos pacientes era el indicado.

4.2 RECOMENDACIONES

- En vista de los resultados obtenidos de los pacientes en estudio se recomienda administrar como primera opción el fluconazol para infecciones oportunistas producidas por Cándida, debido a su bajo costo y amplio espectro de acción.
- Para un mejor control de dosificación médica, es recomendable realizar la prueba del antifungigrama mediante el método de microdilución ya que permite determinar cuantitativamente la concentración mínima inhibitoria de los antifúngicos.
- A pesar de que algunos pacientes mostraron resistencia in vivo, nuestro estudio demostró el 100% de sensibilidad in vitro de los microorganismos aislados, por lo tanto se recomienda realizar un seguimiento para evaluar la causa de la resistencia.
- A pesar que el tratamiento antifúngico lo realizan de forma inmediata nuestra recomendación es que se debería iniciar la terapia antifúngica luego de realizar la prueba del antifungigrama para obtener resultados precisos y eficaces

BIBLIOGRAFÍA

- Cantón Lacasa, E., Martín Mazuelos, E., & Espinel-Ingroff, A. (s.f.). *Métodos estandarizados por el CLSI para el estudio de la sensibilidad*.
- AHMAN, N. (2011). *MICROBIOLOGIA MEDICA* (Quinta edición ed.).
- Arenas, R. (2011). *MICOLOGIA MEDICA ILUSTRADA* (Cuarta Edición ed.). MEXICANA .
- Bachmann, K. (s.f.). *Biología para médicos: conceptos básicos para las facultades de medicina*. Reverte S.A.
- Bonifaz, A. (2012). *MICOLOGÍA MÉDICA BÁSICA* (Cuarta edición ed.).
- Codina, C., Martina, M., & Ibarra, O. (s.f.). La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana.
- Gutierrez, C., de Bedout, C., & Tobon, A. M. (s.f.). Sensibilidad a fluconazol y voriconazol de aislamientos de *Candida* spp; obtenidos de mucosa oral en pacientes con sida. *Scielo*.
- Hall, J. E. (2011). *Guyton y Hall. Tratado de fisiología médica*. Elsevier Health Sciences.
- Infante-López, M. E., & Rojo-Conejo, P. (s.f.). *Revista Iberoamericana de Micología* .
- J.Mensa, J. G.-S.-S. (2012). *Guía de Terapéutica Antimicrobiana*. Barcelona- España: Antares.
- Jose Llovo, J. P. (25 de Mayo de 2015).
- Lamont, R. J., Hajishengallis, G. N., & Jenkinson, H. F. (2014). *MICROBIOLOGIA E INMUNOLOGIA ORAL*.
- Lawrence R. Ash, T. C. (2010). *Atlas de Parasitología Humana/ Atlas of Human Parasitology*. Ed. Médica Panamericana.
- Lopez, J., Cardenas, M., & Urbano, A. (2012). *Manual de laboratorio de Microbiología para el diagnóstico de Infecciones Respiratorias* (Primera Edición ed.).
- López-Jácome, L. E. (2014). Las tinciones básicas en el laboratorio. *INVESTIGACION EN DISCAPACIDAD* .
- Murray, P. (2013). *Microbiología Médica* (7ma Edición ed.).
- orofaríngea, Candidiasis. (2010). Candidiasis orofaríngea.

- Pérez, E. G. (2013). *Parasitología Médica*. Editorial El Manual Moderno.
- Prats, G. (2012). *Microbiología y parasitología medicas*. Panamericana .
- Sendra, Á. P. (2014). *FARMACOLOGÍA CLÍNICA*. Álvaro Pau Sánchez Sendra.
- Vazquez Campuzano, R. (2013). VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH). *Recursos en Virologia*.

ANEXOS



INSTITUTO ECUATORIANO DE SEGURIDAD SOCIAL

HOSPITAL "CARLOS ANDRADE MARIN"

Coordinación General de Investigación

Ayacucho y 18 de Septiembre – Teléfono 2944200 ext. 22-47

DECLARACIÓN DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Sr./Sra., de años de edad y con cédula de identidad n°, manifiesto que ha sido informado/a sobre los beneficios que podría suponer la toma de muestra secreción faríngea, para cubrir los objetivos del Proyecto de Investigación titulado: “**DETERMINACIÓN DE LA RESISTENCIA Y SENSIBILIDAD DE CÁNDIDA AL FLUCONAZOL EN MUESTRAS DE SECRECIÓN FARÍNGEA EN EL HOSPITAL “CARLOS ANDRADE MARÍN” DURANTE EL PERÍODO DE ENERO A JUNIO DEL 2015**”. Con el fin de mejorar los resultados clínicos de los pacientes.

He sido también informado/a de que mis datos personales serán protegidos con la garantía del Código de Ética Médica del Ecuador.

He sido informado/a de que el material biológico que cedo será utilizado exclusivamente con finalidad de investigación sin ánimo de lucro, o bien hacerlo constar así en un escrito firmado por el cedente.

Tomando ello en consideración, **DOY MI CONSENTIMIENTO** a que esta toma tenga lugar y sea utilizada para cubrir los objetivos especificados en el proyecto.

Quito, a de, del 2015.

FIRMAS

Su firma en este formulario indica que usted comprendió satisfactoriamente sobre la información de su participación en el proyecto de investigación y está de acuerdo en participar, de ninguna manera renuncia a sus derechos legales ni libera a los investigadores o instituciones participantes de sus responsabilidades legales y profesionales.

Si desea hacer preguntas más tarde sobre este estudio por favor póngase en contacto con: Maricela Chacha al 0986704175 y Myrian Tapia al 0999138155

_____	_____
Nombre del paciente	Firma y fecha del paciente
_____	_____
Nombre del investigador	Firma y fecha del investigador
_____	_____
Nombre del testigo	Firma y fecha del testigo

El comité de Investigación del Hospital Carlos Andrade Marín ha aprobado este estudio de investigación.

Una copia firmada de este consentimiento se le proporcionara a usted para que lo conserve como respaldo del estudio que le estamos realizando.

Título del estudio: “DETERMINACIÓN DE LA RESISTENCIA Y SENSIBILIDAD DE CÁNDIDA AL FLUCONAZOL EN MUESTRAS DE SECRECIÓN FARÍNGEA EN PACIENTES CON VIH/SIDA EN EL HOSPITAL “CARLOS ANDRADE MARÍN” DURANTE EL PERÍODO DE ENERO A JUNIO DEL 2015”.

RETRACCIÓN

_____	_____
Nombre del paciente	Firma y fecha del paciente

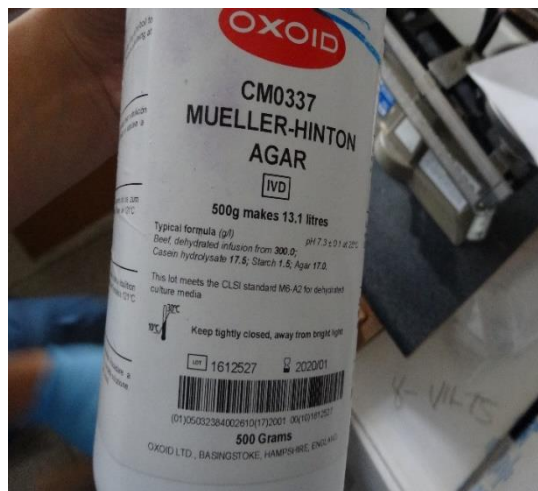
Fotografía 1: Revisión de las historias clínicas mediante el sistema AS-400



Fuente: Datos recopilados del Laboratorio Clínico del Hospital “Carlos Andrade Marín”

Elaborado por: Myrian Tapia y Maricela Chacha

Fotografía 2: Agar Mueller Hinton



Fuente: Datos recopilados del Laboratorio Clínico del Hospital “Carlos Andrade Marín”

Elaborado por: Myrian Tapia y Maricela Chacha

Fotografía 3: Discos de sensibilidad de fluconazol y voriconazol



Fuente: Datos recopilados del Laboratorio Clínico del Hospital “Carlos Andrade Marín”
Elaborado por: Myrian Tapia y Maricela Chacha

Fotografía 4: Preparación de agares



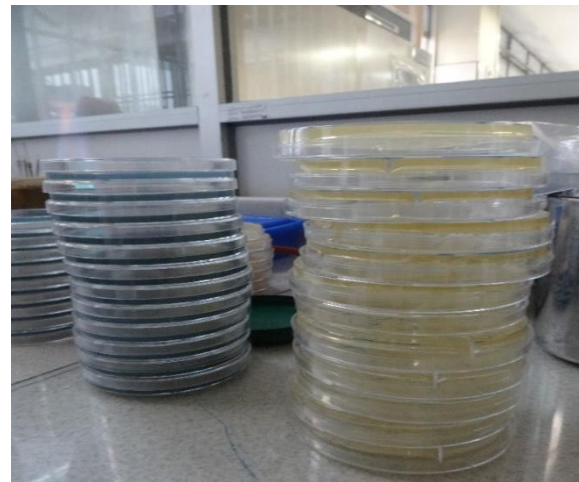
Fuente: Datos recopilados del Laboratorio Clínico del Hospital “Carlos Andrade Marín”
Elaborado por: Myrian Tapia y Maricela Chacha

Fotografía 5: Preparación de solución salina



Fuente: Datos recopilados del Laboratorio Clínico del Hospital “Carlos Andrade Marín”
Elaborado por: Myrian Tapia y Maricela Chacha

Fotografía 6: Plaqueamiento de agares



Fuente: Datos recopilados del Laboratorio Clínico del Hospital “Carlos Andrade Marín”

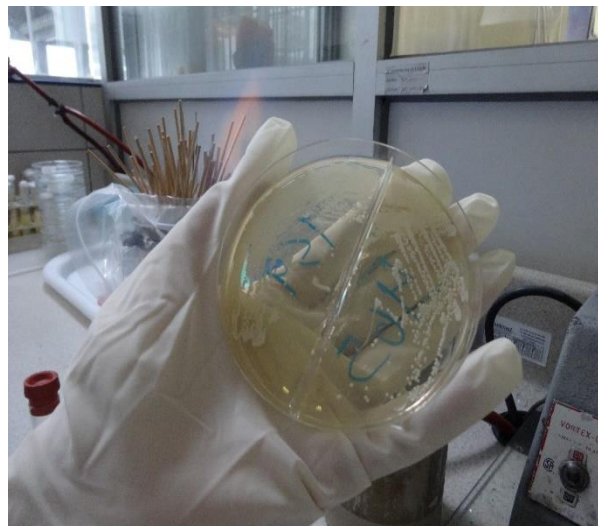
Elaborado por: Myrian Tapia y Maricela Chacha

Fotografía 7: Aislamiento de muestras faríngeas en agar Saboraud



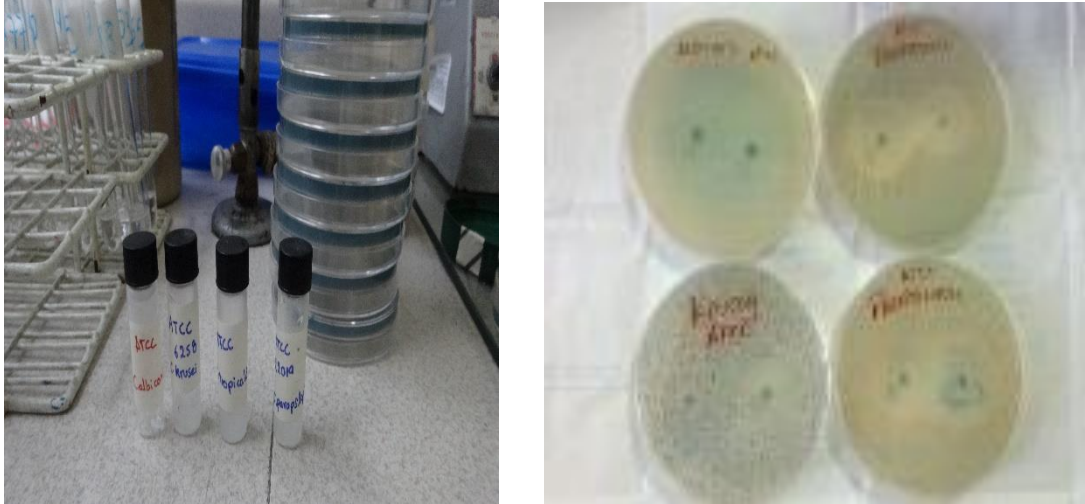
Fuente: Datos recopilados del Laboratorio Clínico del Hospital “Carlos Andrade Marín”
Elaborado por: Myrian Tapia y Maricela Chacha

Fotografía 8: Crecimiento de levaduras (Cándida)



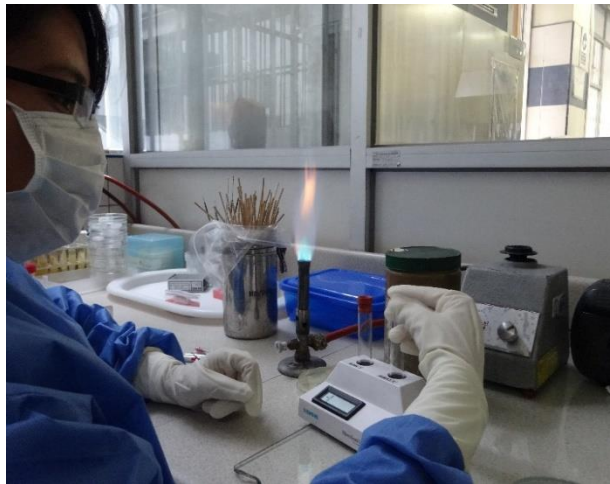
Fuente: Datos recopilados del Laboratorio Clínico del Hospital “Carlos Andrade Marín”
Elaborado por: Myrian Tapia y Maricela Chacha

Fotografía 9: ATCC de Cándidas



Fuente: Datos recopilados del Laboratorio Clínico del Hospital “Carlos Andrade Marín”
Elaborado por: Myrian Tapia y Maricela Chacha

Fotografía 10: Preparación del inóculo



Fuente: Datos recopilados del Laboratorio Clínico del Hospital “Carlos Andrade Marín”
Elaborado por: Myrian Tapia y Maricela Chacha

Fotografía 11: Inoculación de placas



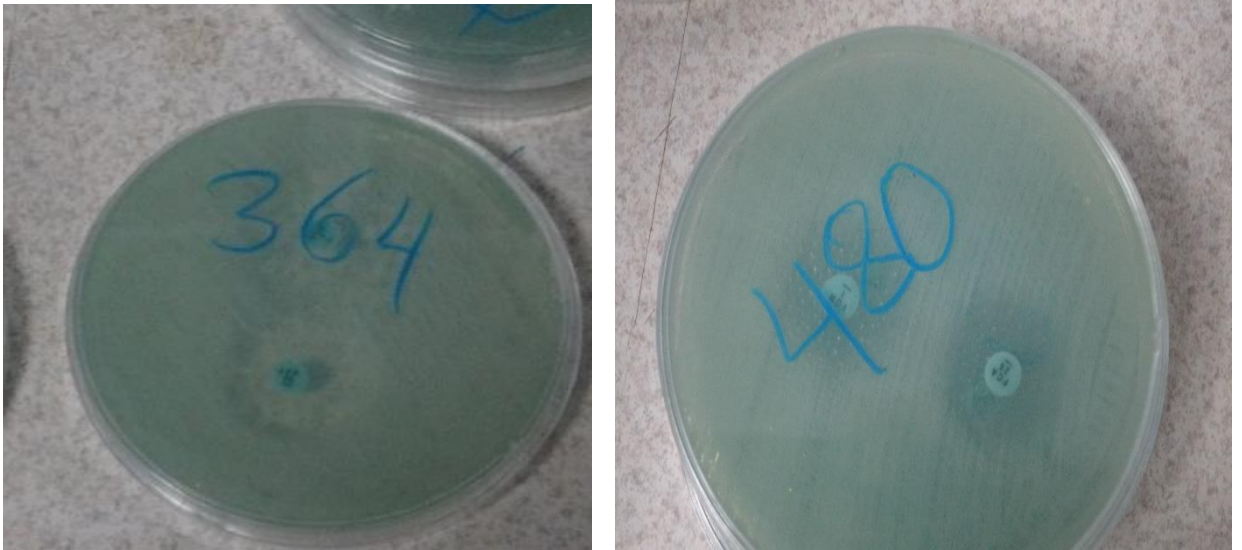
Fuente: Datos recopilados del Laboratorio Clínico del Hospital “Carlos Andrade Marín”
Elaborado por: Myrian Tapia y Maricela Chacha

Fotografía 12: Colocación de los discos de sensibilidad



Fuente: Datos recopilados del Laboratorio Clínico del Hospital “Carlos Andrade Marín”
Elaborado por: Myrian Tapia y Maricela Chacha

Fotografía 13: Observación de los halos de inhibición



Fuente: Datos recopilados del Laboratorio Clínico del Hospital “Carlos Andrade Marín”
Elaborado por: Myrian Tapia y Maricela Chacha