



**UNIVERSIDAD NACIONAL DE CHIMBORAZO  
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
LABORATORIO CLINICO E HISTOPATOLÓGICO**

**TESINA DE GRADO PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL  
TÍTULO DE: LICENCIADO EN LABORATORIO CLÍNICO  
E HISTOPATOLÓGICO.**

**TEMA:**

**“DETERMINACIÓN DE LA FLORA MICÓTICA  
ASOCIADA A INFECCIONES RESPIRATORIAS CON  
SECRECIONES FARÍNGEAS EN PACIENTES CON  
RIESGO ONCOHEMATOLÓGICO, UCI, VIH Y SIDA EN  
EL HOSPITAL “CARLOS ANDRADE MARÍN” DURANTE  
EL PERIODO DE ENERO A JUNIO DEL 2015”.**

**AUTOR:**

**MANOLO JASON OCAÑA HERRERA**

**TUTOR:**

**DRA. PATRICIA MIÑO**

**RIOBAMBA – ECUADOR  
2015**

Riobamba, 06 de Agosto 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 FLORA MICÓTICA ASOCIADA A INFECCIONES RESPIRATORIAS CON SECRECIONES FARÍNGEAS EN PACIENTES CON RIESGO ONCOHEMATOLÓGICO, UCI, VIH Y SIDA EN EL HOSPITAL “CARLOS ANDRADE MARÍN” DURANTE EL PERÍODO DE ENERO A JUNIO DEL 2015”**. Realizado por el estudiante Manolo Jason Ocaña Herrera, 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**

## CERTIFICACIÓN

### ACEPTACIÓN DE LA TUTORA

Por la presente, hago constar que he leído el protocolo del Proyecto de Grado, presentado por el Sr.: **MANOLO JASON OCAÑA HERRERA**, para optar el título de: **LICENCIADO EN LABORATORIO CLÍNICO E HISTOPATOLÓGICO**, y que acepto asesorar al estudiante en calidad de tutor, durante la etapa del desarrollo del trabajo hasta su presentación y evaluación.

Riobamba, 10 de Marzo del 2015.



---

Dra. Patricia Miño Orbe

## **DERECHO DE AUTORIA**

Yo, **MANOLO JASON OCAÑA HERRERA**, soy responsable de todo el contenido de este trabajo investigativo, los derechos de autoría pertenecen a la Universidad Nacional de Chimborazo.



---

**Manolo Jason Ocaña Herrera**

**C.I. 2100583380**

## **DEDICATORIA**

El esfuerzo y la dedicación a este Proyecto Investigativo de Grado, se lo debo a mi familia que siempre me han apoyado en momentos difíciles, para salir adelante cumpliendo todas mis metas y además a las personas que creyeron en mí superación.

## **AGRADECIMIENTO**

Mis padres, mi hermano y demás familiares, son ellos un pilar fundamental en mi vida, los que me inspiran para seguir adelante en mi preparación como profesional y no decaer en un momento lleno de dificultades, sino más bien afrontarlos.

También agradezco por el apoyo incondicional a las(os) licenciadas(os), doctores y al resto de personas que forman parte del área de Micología y de la Unidad de Patología Clínica del “HCAM”

## RESUMEN

La población de mi investigación está comprendida por pacientes inmunosuprimidos como los pacientes de oncohematología, de la unidad de cuidados intensivos y los pacientes de infectología, afectados por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y por su enfermedad avanzada, es decir con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), estos últimos personajes son los más asociados a micosis bucales, ya que se ha considerado un parámetro indicador del SIDA. Las micosis mucocutáneas son afectadas principalmente por hongos levaduriformes pertenecientes al género *Cándida*, siendo la especie con mayor índice de infección oportunista la *C. Albicans*, seguida por la *C. Glabrata*, *C. Tropicalis*, *C. Parapsilosis*, *C. Guilliermondii*, *C. Pseudotropicalis*, entre otras más. Las mencionadas anteriormente constituyen aproximadamente el 40% de la flora micótica en la cavidad oral, pero al momento que el paciente adquiere una enfermedad y recibe tratamientos terapéuticos para contrarrestar la enfermedad, también se ven afectas las células encargadas de la defensa, por ende su sistema inmunitario, dichos hongos se convierte de hongos saprofitos a oportunistas, causando infecciones en la boca, los casos más representativos: la candidiasis pseudomembranosa y la eritematosa. La asociación con las infecciones respiratorias es porque generalmente son causadas por bacterias y al tratar al paciente inmunodeprimido con antibióticos, quedan espacios libres donde las levaduras se proliferan y colonizan nuevas áreas anatómicas pudiendo o no causar molestias, pero al momento que desciendan las defensas del paciente, la infección oportunista en la cavidad oral pasa a ser orofaríngea, esofágica, laríngea o pulmonar, causando complicaciones más graves. En el primer capítulo de mi investigación, se considera la problematización, sus antecedentes y objetivos, el marco teórico se encuentra en el segundo capítulo al igual que la definición de términos, la hipótesis y sus variables. El tercer capítulo conformado por la metodología aplicada, su población, muestra, las técnicas de obtención de datos, los resultados finales y comprobación de la hipótesis. Las conclusiones y recomendaciones se encuentran consideradas en el cuarto capítulo y al final de este proyecto investigativo se encuentra la bibliografía empleada y sus anexos.



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

---

**ABSTRACT**

The population of this research is comprised of immunosuppressed as well as oncohematology patients, from the ICU and patients of infectious diseases, affected by the human immunodeficiency virus (HIV) and for their advanced disease, namely with immunodeficiency syndrome (AIDS), the latter characters are associated with the oral fungal infections, since it has been considered an AIDS indicator parameter. Mucocutaneous fungal infections are mainly affected by yeast belonging to the genus *Candida*, being the species with the highest rate of opportunistic infection *C. albicans*, followed by *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. guilliermondii*, *C. pseudotropicalis*, among others. The aforementioned constitute about 40% of the fungal flora of the oral cavity, but when the patient acquires an illness and receive therapeutic treatments to counter the disease, the cells responsible for the defense are also affected, hence its immune, those fungi saprophytes system becomes opportunistic fungi causing infections in the mouth, the most representative cases: pseudomembranous and erythematous candidiasis. The association with respiratory infections is because they are usually caused by bacteria and treating the immunocompromised patient with antibiotics, are free spaces where yeast proliferate and colonize new anatomical areas may or may not cause discomfort, but when you go down the patient's defenses, opportunistic infection in the oral cavity becomes oropharyngeal, esophageal, laryngeal or lung, causing more severe complications. In the first chapter of my research, is considered the problematization, background and objectives, the theoretical framework is in the second chapter as the definition of terms, the assumptions and variables. The third chapter made up the methodology, population, sample, data collection techniques, the final results and hypothesis testing. The conclusions and recommendations are considered in the fourth chapter and at the end of this research project literature and annexes are included

Translation reviewed by:

  
Lic. Lorena Solís Viteri





# ÍNDICE

## Contenido

CERTIFICADO .....	I
ACEPTACIÓN DEL TUTOR(A) .....	II
DERECHO DE AUTORIA .....	III
DEDICATORIA .....	IV
AGRADECIMIENTO .....	V
RESUMEN .....	VI
ABSTRACT.....	VII
ÍNDICE.....	VIII
ÍNDICE DE TABLAS .....	XI
ÍNDICE DE GRÁFICOS.....	XII
INTRODUCCIÓN .....	1
CAPÍTULO I .....	2
1. EL PROBLEMA .....	2
1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA. ....	2
1.2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA.....	2
1.2.1. DELIMITACIÓN DEL PROBLEMA. ....	3
1.3. OBJETIVOS: .....	3
1.3.1. OBJETIVO GENERAL. ....	3
1.3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS. ....	3
1.4. JUSTIFICACIÓN. ....	3
CAPÍTULO II.....	5
2. MARCO TEÓRICO.....	5
2.1. POSICIONAMIENTO PERSONAL. ....	5
2.2. FUNDAMENTACIÓN TEÓRICA.....	5
2.2.1. ONCOHEMATOLOGÍA. ....	5
2.2.2. UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS. ....	17

2.2.3.	<i>VIH/SIDA.</i>	18
2.2.4.	<i>MICOSIS.</i>	23
2.3.	DEFINICIÓN DE TÉRMINOS BÁSICOS.	60
2.4.	HIPÓTESIS Y VARIABLES.	63
2.4.1.	<i>HIPÓTESIS.</i>	63
2.4.2.	<i>VARIABLES.</i>	63
2.5.	OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES.	64
CAPÍTULO III.....		65
3.	MARCO METODOLÓGICO.	65
3.1.	MÉTODO.....	65
3.1.1.	<i>TIPO DE INVESTIGACIÓN.</i>	65
3.2.	POBLACIÓN Y MUESTRA.....	65
3.2.1.	<i>POBLACIÓN.</i>	65
3.2.2.	<i>MUESTRA.</i>	65
3.3.	TÉCNICAS E INSTRUMENTOS PARA LA RECOLECCIÓN DE DATOS.....	66
3.4.	TÉCNICAS PARA EL PROCESO Y ANÁLISIS DE DATOS.....	66
3.5.	ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS.....	67
3.5.1.	<i>RESULTADOS OBTENIDOS EN MUESTRAS DE SECRECIÓN FARÍNGEA CON Y SIN PRESENCIAS DE HONGOS EN LAS DIFERENTES ÁREAS.</i>	67
3.5.2.	<i>TOTAL DE LAS MUESTRAS CON Y SIN DESARROLLO DE ESTRUCTURAS FÚNGICAS.</i>	68
3.5.3.	<i>ESPECIES IDENTIFICADAS EN PACIENTES DE ONCOHEMATOLOGÍA.</i>	69
3.5.4.	<i>ESPECIES IDENTIFICADAS EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS.</i>	70
3.5.5.	<i>ESPECIES IDENTIFICADAS EN LOS PACIENTES DE INFECTOLOGÍA “VIH-SIDA”.</i>	71
3.5.6.	<i>ESPECIES ENCONTRADAS EN TODA LA INVESTIGACIÓN.</i>	72
3.6.	COMPROBACIÓN DE HIPÓTESIS.	73

CAPITULO IV .....	74
4. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	74
4.1. CONCLUSIONES.....	74
4.2. RECOMENDACIONES.....	74
BIBLIOGRAFÍA.....	75
ANEXO N°1: MEDIO DE CULTIVO AGAR SABOURAUD DEXTROSA (ASD)...	78
ANEXO N°2: MODELO DEL CONCENTIMIENTO INFORMADO.....	79
ANEXO N°3: MODELO ESCRITO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE.....	80
ANEXO N°4: PROTOCOLO DE LA FASE PRE ANALÍTICA EN LA INVESTIGACIÓN.....	83
ANEXO N°5: PROTOCOLO DE LA FASE ANALÍTICA EN LA INVESTIGACIÓN.....	84
ANEXO N°6: MICROCULTIVO PARA LEVADURAS DEL GÉNERO CÁNDIDA.....	85
ANEXO N°7: FOTOGRAFÍAS DE LA INVESTIGACIÓN.....	86

## ÍNDICE DE TABLAS

TABLA 1: PATÓGENOS RESPONSABLES DE NEUMONÍAS EN PACIENTES ONCOLÓGICOS.....	8
TABLA 2: INFECCIONES INTRAABDOMINALES EN NEUTROPENIA .....	13
TABLA 3: LOCALIZACIONES MÁS FRECUENTES DE INFECCIONES.....	15
TABLA 4: PATÓGENOS MÁS HABITUALES SEGÚN LOS FACTORES PREDISponentES.....	16
TABLA 5: FACTORES DE RIESGO QUE PREDISPONEN A LOS PACIENTE DE UCI A LAS INFECCIONES POR CÁNDIDA.....	18
TABLA 6: CARACTERÍSTICAS DEL LCR CON CRIPTOCOCOSIS CRÓNICA. ..	57
TABLA 7: OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES.....	64
TABLA 8: RESULTADOS OBTENIDOS EN LAS DIFERENTES ÁREAS.....	67
TABLA 2 - 9: TOTAL DE MUESTRAS.....	68
TABLA 3 - 10: ESPECIES IDENTIFICADAS EN ONCOHEMATOLOGÍA.....	69
TABLA 4 - 11: ESPECIES IDENTIFICADAS EN UCI.....	70
TABLA 5 - 12: ESPECIES IDENTIFICADAS EN PACIENTES CON VIH-SIDA....	71
TABLA 6 - 13: TODAS LAS ESPECIES IDENTIFICADAS EN LA INVESTIGACIÓN.....	72

## ÍNDICE DE GRÁFICOS

ILUSTRACIÓN 1: CANDIDIASIS PULMONAR.....	10
ILUSTRACIÓN 2: CANDIDIASIS PSEUDOMEMBRANOSA.....	11
ILUSTRACIÓN 3: ESOFAGITIS LEVE Y CRÓNICA.....	12
ILUSTRACIÓN 4: INFECCIÓN AL CATÉTER.....	14
ILUSTRACIÓN 5: PACIENTE EN UCI, POR MÁS DE UN MES.....	17
ILUSTRACIÓN 6: MONITOREO AL PACIENTE CON SIDA HOSPITALIZADO.....	20
ILUSTRACIÓN 7: SARCOMA DE KAPOSI.....	22
ILUSTRACIÓN 8: CANDIDIASIS PSEUDOMEMBRANOSA.....	26
ILUSTRACIÓN 9: CANDIDIASIS ERITEMATOSA.....	27
ILUSTRACIÓN 10: ESTOMATITIS PROTÉSICA.....	27
ILUSTRACIÓN 11: QUEILITIS ANGULAR.....	28
ILUSTRACIÓN 12: CANDIDIASIS BRONCOPULMONAR.....	29
ILUSTRACIÓN 13: EXAMEN DIRECTO DE CÁNDIDA ALBICANS.....	30
ILUSTRACIÓN 14: PSEUDOHIFAS Y BLASTOCONIDIOS DE C. ALBICANS EN PASS.....	30
ILUSTRACIÓN 15: CHROMAGAR-CÁNDIDA DIFERENCIAL ATCC.....	31
ILUSTRACIÓN 16: ASPERGILLIUS.....	33
ILUSTRACIÓN 17: ASPEGILOSIS PULMONAR SAPROFÍTICA.....	35
ILUSTRACIÓN 18: ASPERGILOSIS PULMONAR DISEMINADA.....	36
ILUSTRACIÓN 19: PULMONES INFECTADOS.....	38
ILUSTRACIÓN 20: PNEUMOCYTIS JIROVECI.....	40
ILUSTRACIÓN 21: PNEUMOCYSTIS JIROVECI EN TINCIÓN DE GIEMSA.....	42
ILUSTRACIÓN 22: MUCORALES EN AZUL DE LACTO FENOL.....	43
ILUSTRACIÓN 23: HISTOPLASMA CAPSULATUM.....	45
ILUSTRACIÓN 24: DESARROLLO DEL HISTOPLASMA EN ASD.....	49
ILUSTRACIÓN 25: RADIOGRAFÍA DE BLASTOMICOSIS PULMONAR.....	52
ILUSTRACIÓN 26: BLASTOMYCETES EN CRECIMIENTO EN ASD.....	55

ILUSTRACIÓN 27: C. NEOFORMANS DE LCR EN TINTA CHINA. ....	56
ILUSTRACIÓN 28: EXAMEN DIRECTO CON TINTA CHINA (40X-100X) .....	58
ILUSTRACIÓN 29: RESULTADOS OBTENIDOS DE LAS MUESTRAS.....	67
ILUSTRACIÓN 30: TOTAL DE MUESTRAS EN PORCENTAJES. ....	68
ILUSTRACIÓN 31: ESPECIES IDENTIFICADAS EN ONCOHEMATOLOGÍA. ....	69
ILUSTRACIÓN 32: ESPECIES IDENTIFICADAS DE UCI.....	70
ILUSTRACIÓN 33: ESPECIES IDENTIFICADAS EN PACIENTES CON VIH-SIDA .....	71
ILUSTRACIÓN 34: ESPECIES IDENTIFICADAS EN LA INVESTIGACION.....	72
ILUSTRACIÓN 35: TOMA DE MUESTRA FARÍNGEA .....	81
ILUSTRACIÓN 36: PREPARACIÓN DEL MATERIAL PARA LA TOMA DE MUESTRAS BIOLÓGICAS.....	86
ILUSTRACIÓN 37: REVISION DE HISTORIAS CLÍNICAS. ....	86
ILUSTRACIÓN 38: CONTROL DE CALIDAD A LOS MEDIOS DE CULTIVOS...	87
ILUSTRACIÓN 39: INOCULANDO LAS MUESTRAS .....	87
ILUSTRACIÓN 40: REALIZANDO LECTURAS DE LAS MUESTRAS INCUBADAS.....	88
ILUSTRACIÓN 41: REALIZACIÓN DE GRAMS “CONFIRMATORIOS PARA EL PROCESAMIENTO RESPECTIVO DE LAS MUESTRAS EN ESTUDIO”. ....	88
ILUSTRACIÓN 42: ESTRUCTURAS LEVADURIFORMES E HIFALES EN GRAM. .....	89
ILUSTRACIÓN 43: COMPARACIÓN EN CHROMAGAR-CANDIDA ENTRE ATCC’S DE ESPECIES Y MUESTRAS DE LA INVESTIGACIÓN.....	89
ILUSTRACIÓN 44: MICROCULTIVO LISTO PARA SU VISUALIZACIÓN.....	90
ILUSTRACIÓN 45: CÁNDIDA ALBICNAS EN MICROCULTIVO (40X).....	90
ILUSTRACIÓN 46: C. GUILLERMONDII EN MICROCULTIVO (40X).....	91
ILUSTRACIÓN 47: CÁNDIDA TROPICALIS EN MICROCULTIVO (40X).....	91
ILUSTRACIÓN 48: CÁNDIDA PARAPSILOSIS EN MICROCULTIVO (40X). ....	92
ILUSTRACIÓN 49: RHODONTORULA EN ASD Y MICROCULTIVO (40X).....	92
ILUSTRACIÓN 50: HONGOS FILAMENTOSOS CONTAMINANTES EN ASD...	93
ILUSTRACIÓN 51: ASPERGILLIUS SPP. EN AZUL DE LACTOFENOL .....	93

## INTRODUCCIÓN

En el 2012, en la Universidad Austral de Chile, por la actualmente licenciada Vanesa Muños Leiva, realizó su tesis de grado, “CARACTERIZACIÓN FENOTÍPICA Y MOLECULAR DE CANDIDA ALBICANS Y CANDIDA DUBLINIENSIS EN MUESTRAS CLÍNICAS”, fue para mí, una inspiración para realizar mi tesina en el área de micología, al igual que en el 2008, en la Universidad de Colima por Florencio Rueda Gordillo, realiza una investigación titulada: “CARACTERIZACIÓN DE CEPAS DE CANDIDA ALBICANS AISALADAS EN LA CAVIDAD ORAL DE PACIENTES PORTADORES DE VIH Y SANOS”.

Mi trabajo investigativo es en cierta parte similar a los ya mencionados, ya que pretendo trabajar con pacientes vulnerables, es decir con pacientes con disfunción en su sistema inmune de diferentes áreas hospitalarias como UCI, oncohematología e infectología (VIH-SIDA).

Se conoce que existen hongos en la cavidad bucal que forman parte de su flora normal, pero en este tipo de pacientes por su amplio uso de inmunosupresores tienden a proliferarse y colonizar nuevas áreas anatómicas y después ocasionar patologías graves. De igual manera las he asociado a infecciones respiratorias ya que la faringe, laringe y pulmones se ven afectados en este tipo de infección.

Mi proyecto de tesina se encuentran enfocando por diferentes parámetros, como la problematización, los objetivos a los cuales se pretende llegar encontrados en el primer capítulo, también consta de un marco teórico en el capítulo II, en el cual encontraremos información sobre los pacientes y las distintas especies que causan patologías, incluyendo en esta sección la hipótesis y sus variables. El capítulo III comprende la metodología aplicada, sus tipos de investigación, la población y muestra con las que se pretende trabajar, además encontramos el análisis de los resultados obtenidos.

El cuarto capítulo está comprendido por las conclusiones y recomendaciones, y fuera de los capítulos en la parte final de este proyecto investigativo se encuentra la bibliografía y anexos de gran importancia.

# CAPÍTULO I

## 1. EL PROBLEMA

### 1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Los pacientes inmunocomprometidos, son aquellos que tienen un padecimiento o disfunción en su sistema inmunitario, ya que una enfermedad ha disminuido sus defensas, además que reciben una gran variedad de tratamientos terapéuticos tales como un amplio uso y abuso de antibióticos, esteroides, antirretrovirales, nutrición parenteral, trasplante de órganos, así como también la diabetes mellitus, prematuridad, drogadicción, quimioterapias, colocación de catéteres venosos, síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), entre otras más. Por ende los hace más propensos a contraer una enfermedad fúngica invasora, afectando a la respiración, genitourinario o por intervención quirúrgica, ya que esta se aprovecha de su sistema inmunológico en mal funcionamiento.

Cada día aumentan las infecciones oportunistas causadas por hongos afectando a diferentes zonas anatómicas de un paciente inmunodeprimido, dichos agentes micóticos potencialmente patógenos son: *Cándida*, *Aspergillus*, *Penicillium*, *Fusarium* y *Geotrichum*. Hongos altamente virulentos como *Cryptococcus neoformans*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis*, *Sporothrix schenckii* y *Paracoccidioides brasiliensis*. Algunos de ellos son considerados como flora micótica normal del organismo pero también representan un problema en la interpretación del papel patógeno, por lo que es necesario establecer y reunir ciertos parámetros para definir su participación en la enfermedad.

En el Hospital “Carlos Andrade Marín” (HCAM), en la ciudad de Quito – Ecuador, encontramos a pacientes de alto riesgo oncohematológico, con VIH, síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) y en estado crítico y/o terminal como lo es en la unidad de cuidados intensivos (UCI). En las diferentes áreas intrahospitalarias son en las que enfoco este trabajo investigativo, ya que no se ha tenido ningún tipo de información en el “HCAM”, con respecto a las infecciones respiratorias asociadas a una micosis oportunista en pacientes inmunocomprometidos en sus áreas de servicio.

### 1.2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA.

¿Qué importancia tiene la investigación de la flora micótica asociada a infecciones respiratorias con secreciones faríngeas en pacientes con riesgo oncohematológico, UCI,



VIH y SIDA en el hospital “Carlos Andrade Marín”, durante el periodo de enero a junio del 2015?

### *1.2.1. DELIMITACIÓN DEL PROBLEMA.*

El proyecto investigativo tiene una limitación, en el mismo me enfoco en la determinación de la flora micótica asociada a una infección respiratoria en pacientes inmunodeprimidos, mediante el empleo de secreciones faríngeas y en un periodo establecido por seis meses, pero el tratamiento es algo que este proyecto no tiene como uno de sus objetivos.

## **1.3.OBJETIVOS:**

### *1.3.1. OBJETIVO GENERAL.*

- ✓ Determinar la flora micótica asociada a una infección respiratoria, mediante el empleo de secreciones faríngeas en pacientes inmunocomprometidos, con la finalidad de saber si dichos microorganismos micóticos son colonizantes o patógenos.

### *1.3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.*

- ✓ Seleccionar a los pacientes con riesgo oncohematológico, UCI, VIH y SIDA, mediante la revisión de sus historias clínicas en el sistema hospitalario AS400 y de esta manera realizar un esquema organizado para la toma de muestras.
- ✓ Identificar y diferenciar las características macro y microscópicas de cada uno de los géneros y especies en estudio, por medio de la práctica pre-profesional, para en un futuro ejercerla de la mejor manera.
- ✓ Entregar los resultados obtenidos a los profesionales de salud a cargo de los pacientes, mediante un listado para dar a conocer si el paciente se encuentra con una infección fúngica a nivel de orofaringe.

## **1.4.JUSTIFICACIÓN.**

Este proyecto investigativo tiene como referencia un universo hospitalario con un alto riesgo de contraer enfermedades por hongos, sin importar la edad, sexo o estado en el que se encuentre el paciente inmunocomprometido, además se tiene en cuenta que los hongos oportunistas se aprovechan de estos pacientes con el sistema inmune en disfunción, he ahí su denominación.

Los hongos en la cavidad oral (Cándida), forman parte de flora normal, en los pacientes inmunosuprimidos, tienden a proliferarse y colonizar nuevas áreas anatómicas (faringe, esófago, pulmón, etc.), y en un futuro podrían causar alguna patología de gravedad.

En las infecciones respiratorias la faringe es la más afectada, es por ello que en esta vamos a encontrar irritación e inflamación en las amígdalas, los pacientes en tratamientos por antibióticos tienden a dejar espacios donde los microorganismos levaduriformes tienden a proliferarse y colonizar, hasta que dicho proceso puede llegar al esófago o pulmón y con ello molestias más complejas al paciente.

Se le da importancia a este tipo de información en el “HCAM”, aunque sabemos que esta manifestación clínica puede causarle a los pacientes problemas respiratorios, genitourinario, cutáneo, entre otros, sino se emplea un plan estratégico por parte del personal de salud.

Este proyecto de investigación propuesto es importante, ya que beneficiará a un gran número de pacientes y al personal de salud a cargo de los mismos y así podrán tener un diagnóstico oportuno sobre otra manifestación clínica que podría estar afectando al paciente.

También tiene importancia académica, ya que la investigación está enfocada a determinar hongos, parte de ellos siendo flora micótica normal en la boca, pero por diversos factores tienden a multiplicarse y como resultado final complicaciones que suelen ser asintomáticas y sintomáticas, este estudio se lo realiza al paciente a manera de conocer y prevenir enfermedades fúngicas.

Así mismo es un beneficio hacia mí, ya que me desempeñaré como un profesional eficaz y eficiente de calidad en el campo de la micología clínica, un área poco explorada siendo de mi agrado, aplicando mis conocimientos obtenidos en la universidad y en mis pasantías hospitalarias, para el diagnóstico de hongos.

## **CAPÍTULO II**

### **2. MARCO TEÓRICO.**

#### **2.1.POSICIONAMIENTO PERSONAL.**

En el Ecuador la micología clínica es un área poco explorada y no se conocen estudios similares a este, sin embargo junto a otras compañeras de la carrera, están realizando un estudio investigativo sobre el antifungigrama, empleando muestras positivas en secreciones faríngeas colonizadas por candidas.

En otros países se han dado investigaciones similares, las mismas que han sido de inspiración para mi proyecto de investigación. En el 2012, en la Universidad Austral de Chile, por la actualmente licenciada Vanesa Muños Leiva, realizó su tesis de grado, “CARACTERIZACIÓN FENOTÍPICA Y MOLECULAR DE CANDIDA ALBICANS Y CANDIDA DUBLINIENSIS EN MUESTRAS CLÍNICAS”, además en el 2008, en la Universidad de Colima por Florencio Rueda Gordillo, realiza una investigación titulada: “CARACTERIZACIÓN DE CEPAS DE CANDIDA ALBICANS AISALADAS EN LA CAVIDAD ORAL DE PACIENTES PORTADORES DE VIH Y SANOS”.

La presente investigación está sostenida en la Escuela Epistemológica Pragmática, ya que hay una relación directa de la teoría con la práctica, la teoría que se encuentra enfocada en el marco teórico de este trabajo de investigación y la practica en los resultados de los exámenes que se realizó en la Unidad de Patología Clínica del Hospital “Carlos Andrade Marín”. Este estudio es investigativo y preventivo, ya que beneficiará a personas inmunosuprimidas de enfermedades oportunistas pese a que suelen ser asintomáticas y sintomáticas.

#### **2.2.FUNDAMENTACIÓN TEÓRICA.**

##### **2.2.1. ONCOHEMATOLOGÍA.**

Unión de especialidades médicas que trabajan juntas para mejorar la calidad de vida de los pacientes, mediante el análisis, diagnóstico y control de tumores benignos y malignos, enfermedades de la sangre y sus órganos. En la actualidad se conoce el incremento de la enfermedades tumorales, constituyen la segunda causa de mortalidad por detrás de las enfermedades cardiovasculares, e incluso la primera en algunos grupos de edad. (BL Perlmutter M.D./Ph.D, 2014)

### **a. Factores predisponentes a las infecciones.**

Los pacientes con riesgo oncohematológico son considerados como individuos inmunocomprometidos, ya que sistemáticamente presentan alteraciones en los mecanismos de defensa naturales frente a las múltiples infecciones. (I. Rubio, 2004)

#### 1) Alteraciones de las barreras mucocutáneas.

Las mucosas y la piel constituyen la primera barrera frente a las invasiones por microorganismos adquiridos o endógenos y cualquier proceso que provoque una ruptura en su integridad constituye un factor de gran riesgo. Los tratamientos oncológicos, tanto la quimioterapia, como la radioterapia, pueden producir un puerta de entrada para los gérmenes que colonizan el tracto digestivo, conocida como una mucositis. El tumor en crecimiento puede generar ulceraciones mucocutáneas, siendo así como los fenómenos obstructivos producidos en las estructuras huecas como los bronquios, tracto biliar, tracto urinario, pueden producir infecciones en general por uno o varios organismos que colonizan dichas zonas anatómicas. Otros factores de riesgo son consideras todas aquellas técnicas diagnósticas y terapéuticas, que impliquen la ruptura de esta barrera, como la venopunción, endoscopías, sondas vesicales, etc. Un factor especial de infección es la utilización más frecuente de accesos vasculares permanentes, fundamentalmente reservorios subcutáneos, que permiten la administración de la quimioterapia en infusión continua y evita las constantes venopunciones. (I. Rubio, 2004)

#### 2) Alteración de la inmunidad celular (IC).

Los macrófagos o monocitos activados, son considerados los productos finales de la inmunidad celular fundamente en la defensa frente a los patógenos intracelulares. Los linfocitos T4, cumplen un papel indispensable en este proceso. La alteración de la inmunidad celular puede ser consecuencia de la propia enfermedad, como es el caso de leucemia linfoblástica aguda y la enfermedad de Hodgkin, o la corticoterapia prolongada o del tratamiento citostático. (I. Rubio, 2004)

#### 3) Alteraciones de la inmunidad humoral (IH).

El mieloma múltiple constituye el prototipo de enfermedad maligna asociada a trastornos de la inmunidad humoral y típicamente se asocia a enfermedades por gérmenes encapsulados, como el *Cryptococcus Neoformans*. (I. Rubio, 2004)

#### 4) Granulocitopenia y defectos en la función de los granulocitos.

Los neutrófilos se caracterizan por poseer la mejor defensa celular contra las infecciones provocadas por hongos y bacterias. Una disminución en su función y número dará lugar al aumento del riesgo de desarrollar infecciones por éstos gérmenes. La neutropenia es el factor de riesgo individual que con mayor frecuencia se asocia al desarrollo de infecciones en los pacientes oncohematológicos. (I. Rubio, 2004)

5) Mala nutrición.

Otro factor de riesgo para el desarrollo de las infecciones a través de varios mecanismos como: la alteración de la barrera mucocutánea, disminución de la movilización de los macrófagos, mala función fagocítica y de la función de los linfocitos. Hay que tomar en cuenta que la mayoría de los pacientes con neoplasias avanzadas presentan cierto grado de malnutrición. (I. Rubio, 2004)

6) Sistema retículo endotelial y esplenectomía.

La esplenectomía da origen a la disminución en la producción de anticuerpos y es por ello que supone que tiene un alto riesgo de sufrir infecciones por gérmenes encapsulados de gran virulencia fundamentalmente el neumococo. (I. Rubio, 2004)

7) Alteraciones de la flora microbiana exógena y endógena.

Más del 80% de las infecciones en pacientes oncohematológicos son causadas por microorganismos que pertenecen a la flora endógena. En estos pacientes, la flora endógena inocua es sustituida por nuevos gérmenes adquiridos en el hospital hasta en el 50% de los casos y dan origen a graves infecciones. Otro factor que se asocia a cambios en la flora endógena es el uso y abuso de antibióticos, situación muy frecuente en los pacientes oncológicos, dando lugar a la proliferación y colonización de otros microorganismos, como es el caso de los hongos oportunistas. (I. Rubio, 2004)

**b. Principales infecciones en pacientes oncohematológicos.**

1) Infecciones pulmonares.

La presentación clínica es típica: con fiebre, esputo purulento, disnea y dolor torácico, a más de aquello ausencia de neutropenia, lo habitual es encontrar algún tipo de alteración radiológica. En estos pacientes es necesario plantear un diagnóstico diferencial con otras entidades que cursen con una sintomatología similar y diferentes patrones radiológicos: neumonitis rádica, toxicidad por citostáticos (bleomicina), metástasis pulmonares, tromboembolismo pulmonar, hemorragia pulmonar, insuficiencia cardiaca o leucostasis. (I. Rubio, 2004)

**TABLA 1: PATÓGENOS RESPONSABLES DE NEUMONÍAS EN PACIENTES ONCOLÓGICOS.**

<b>NO NEUTROPENIA</b>	<p><b>INFILTRADO LOCALIZADO</b></p> <p><i>Bacterias</i> Strep. Pneumoniae. Moraxella. Legionella. Mycobacterium. Mycoplasma.</p> <p><i>Hongos</i> Cryptococcus. Histoplasma. Coccidioides.</p> <p><i>Virus</i> Virus Sincital Respiratorio (V.S.R.) Adenovirus. Influenza.</p>	<p><b>INFILTRADO DIFUSO</b></p> <p><i>Bacterias</i> Nocardia. Chlamydia. Legionella. Mycobacterium. Mycoplasma.</p> <p><i>Hongos</i> Aspergillus. Cándida. Cryptococcus. Histoplasma. Zygomycetes. Pneumocystis Jirovecii</p> <p><i>Virus</i> V.S.R. Adenovirus. Influenza. Herpes Simple. Varicela-Zoster Citomegalovirus.</p>
<b>NEUTROPENIA</b>	<p><b>INFILTRADO LOCALIZADO</b></p> <p><i>Bacterias</i> Gram positivos y negativos Micobacterias. Nocardia</p> <p><i>Hongos</i> Aspergillus. Cándida. Cryptococcus. Histoplasma. Zygomycetes.</p> <p><i>Virus</i> V.S.R. Adenovirus. Influenza.</p> <p><i>Protozoos</i></p>	<p><b>INFILTRADO DIFUSO</b></p> <p><i>Bacterias</i> Nocardia. Chlamydia. Legionella. Mycobacterium. Mycoplasma.</p> <p><i>Hongos</i> Cándida. Cryptococcus. Histoplasma. Pneumocystis Carinii</p> <p><i>Virus</i> V.S.R. Adenovirus. Influenza. Herpes Simple. Varicela-Zoster Citomegalovirus.</p> <p><i>Protozoos</i> Toxoplasma Gondii.</p>

Fuente: Infecciones en el paciente Oncológico - I. Rubio, (2004). Scielo.

- Infiltrado localizado sin neutropenia.

La etiología de este tipo de neumonía es similar a las adquiridas en la comunidad por población sana, como son virus (virus sincital respiratorio, adenovirus, parainfluenza), mycoplasma, chlamydia, o ya sean bacterias como pneumococo, H. influenza, y ocasionalmente legionella. Los antibióticos habituales aplicados en el tratamiento son: amoxicilina/Ac. Clavulámico, eritromicina, quinolonas o cefalosporinas de primera generación; si a las 24 – 48 horas existe una buena evolución del paciente, continuar con el tratamiento durante 10 a 14 días, en caso contrario, deberán realizarse otras pruebas para intentar llegar a un diagnóstico específico. Los pacientes con cáncer de pulmón desarrollan cierta frecuencia en neumonía post-obstruiva o de absceso pulmonar, causada por anaerobios, que se caracteriza típicamente por esputo fétido además de la sintomatología habitual, el tratamiento adecuado consistirá en cefalosporinas de segunda y tercera generación y clindamicina. (I. Rubio, 2004)

Las infecciones por micobacterias cuya incidencia entre pacientes oncohematológicos puede ser del 0,5 al 1%. Cualquier paciente, neoplásico o no, en tratamiento inmunosupresor con citostáticos, radioterapia o corticoides, tiene un mayor riesgo de adquirir y desarrollar una infección por mycobacterium tuberculosis al igual que por micobacterias atípicas. La incidencia de infecciones por micobacterias entre pacientes por cáncer era un 50% mayor que en la población normal y en menor medida, al de cabeza y cuello. Clínicamente, se trata por tos productiva, astenia y fiebre, si ésta no está enmascarada por el uso de corticoides y radiológicamente, por infiltrados con o sin cavitación en lóbulos superiores. La mortalidad por estas infecciones en los pacientes con cáncer varía de un 17% a un 50%, por tanto es importante realizar el diagnóstico precozmente e iniciar el tratamiento específico, el mismo que consiste en combinaciones habituales de tuberculostáticos, hasta conocer la sensibilidad específica de la micobacterias atípicas especialmente Myc. Kansasii y Avium-intracellulare, cuyo tratamiento es más largo y pronóstico peor. (I. Rubio, 2004)

- Infiltrado localizado con neutropenia.

Prácticamente cualquier microorganismo gram positivo o gram negativo, así como una gran variedad de hongos, parásitos y virus, pueden ser los causantes de una neumonía. Las neumonías de mayor importancias son las causantes por gram negativos, los más frecuentes pseudomonna aeruginosa, klebsiella, e. coli y enterobacter, por su elevada morbi-mortalidad. Las neumonías de menos de 14 días de evolución éstos son los agentes fundamentales de la infección, mientras que las de duración superior a 14 días la causa más frecuente es por hongos, como la cándida y/o aspergillus, estos casos se ven más reflejados en los pacientes con trasplante de médula. (I. Rubio, 2004)

En esta situación se debe emplear un tratamiento inmediato combinado de antibióticos y antifúngicos de amplio espectro, cuya combinación consiste de cefalosporinas antipseudomonas con un aminoglucósido, mientras que si se trata de una neutropenia larga, se debe añadir Anfotericina B. si se produce una estabilización o mejora del cuadro clínico es fundamental intentar llegar a un diagnóstico exacto de la causa de la neumonía. El método más sencillo y de elevada rentabilidad es realizar una broncoscopia con un lavado broncoalveolar. En casos excepcionales, puede llegar a ser necesaria una biopsia pulmonar abierta, aunque en la mayoría de los casos, el tratamiento se realiza de forma empírica. (I. Rubio, 2004)

### **ILUSTRACIÓN 1: CANDIDIASIS PULMONAR.**



**Fuente:** Micología Médica Básica – Cuarta Edición – Capítulo 23 Candidosis – Candidiasis Pulmonar.

- Infiltrado difuso sin neutropenia.

Las neumonías de este tipo suelen ser parasitarias por pneumocystis carinii y toxoplasma, al igual que por bacterias como las micobacterias, nocardia o legionella, mycoplasma, otros virus y hongos. Las infecciones por pneumocystis jirovecii, es de esencial atención ya que sigue siendo la causa más frecuente de infiltrados intersticiales en pacientes inmunocomprometidos no neutropénicos, siendo los de mayor riesgo aquellos afectados de linfomas, leucemia y aquellos con tumores sólidos en tratamiento con corticoides y los de menor incidencia en los pacientes neoplásicos. Clínicamente se presenta de manera subaguda con una duración media de 4 a 5 días consiste en fiebre, tos no productiva, taquipnea e hipoxemia. En las radiografías se presentan infiltrados intersticiales biliares que del hilio se extienden hacia la periferia, la cual es rara en presencia del derrame pleural. El diagnóstico preciso es importante, para lo cual la prueba de mayor rendimiento es la broncoscopia con lavado broncoalveolar, suele ser importante en algunos casos el estudio de una biopsia pulmonar abierta. La situación clínica y hematológica impiden la realización de la broncoscopia y la sospecha clínica es alta, está indicado iniciar de manera inmediata el tratamiento empírico con trimetoprim-sulfametoxazol y la pentamidina en el caso de haber alguna mejora. (I. Rubio, 2004)



- Infiltrado difuso con neutropenia.

Las bacterias son las causantes más frecuentes en estos pacientes, pero quienes adquieren mayor importancia son los hongos, especialmente en las neutropenias de larga duración, sin olvidar al pneumocystis carinii. Las infecciones fúngicas adquieren la principal amenaza en los pacientes neutropénicos, desarrollando un nuevo infiltrado pulmonar a mientras que está recibiendo tratamiento antibiótico de amplio espectro. Las neumonías por hongos suelen manifestarse a manera de una infección diseminada. Las infecciones de mayor importancia suelen ser por aspergillus fumigatus y flavus, su mecanismos de invasión suele darse en los vasos sanguíneos, originando bronconeumonías rápidamente invasivas necrotizantes o infecciones hemorrágicas con la posibilidad de causar una hemoptisis masivas. Un examen histopatológico será el diagnóstico más oportuno, sin embargo un cultivo de esputo o lavado bronquial positivos en el contexto mencionado puede ser suficiente para iniciar el tratamiento con la Anfotericina B. es por ello que en un infiltrado difuso en pacientes neutropénicos el tratamiento consistirá en antibióticos de amplio espectro y un antifúngico como lo es la Anfotericina B con o sin trimetoprim-sulfametoxazol. (I. Rubio, 2004)

## 2) Mucositis oral.

La quimioterapia como la radioterapia son las principales causantes de las ulceraciones de la mucosa oral que se sobreinfectan con relativa frecuencia, dentro de esta tenemos a la candidiasis orofaríngea, su principal manifestación es el muguet típico, su tratamiento se ha considerado a la nistatina tópica con o sin fluconazol según la extensión de las lesiones, ya en casos extremadamente graves se puede administrar la Anfotericina B a dosis bajas, pero antes de ellos se debe tomar en cuenta la dieta del paciente ya que es un factor importante para poder controlar la candidiasis orofaríngea. (I. Rubio, 2004)

### **ILUSTRACIÓN 2: CANDIDIASIS PSEUDOMEMBRANOSA.**



**Fuente:** Micología Médica Básica – Cuarta Edición – Capítulo 23 Candidosis – C. Pseudomembranosa.

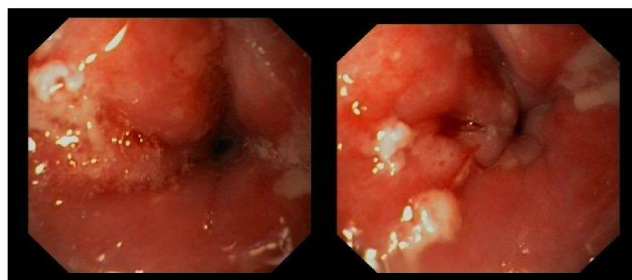
El virus Herpes Simplex puede ser también una de las causa de las infecciones orales, muchas de la ocasiones no se manifiesta por las típicas lesiones vesiculosas y suele ser

difícil distinguir la ulceraciones debido a la quimio y radioterapia. Su diagnóstico se lo realiza en cultivos y su tratamiento con acyclovir en pacientes ambulatorios por medio de la vía oral. Suelen darse casos de mayor gravedad como las gingivitis necrotizantes causadas por anaerobios, las mismas que se tratan con metronidazol o clindamicina. (I. Rubio, 2004)

### 3) Esofagitis.

La esofagitis infecciosa más frecuente en los pacientes neutropénicos que reciben un tratamiento de antibióticos de amplio espectro, siendo rara en los pacientes sin neutropenia, en los mismos que puede aparecer un cuadro clínico similar generalmente secundario de acuerdo al tratamiento de radio y/o quimioterapia. Los síntomas suelen ser subagudos como el dolor retroesternal, una sensación de quemazón y odinofagia, su tratamiento requiere de una esofagoscopia y una biopsia. La candida suele ser la principal y más frecuente causa de infección, seguida por el virus del Herpes Simplex y bacterias, al igual que el citomegalovirus que se encuentra emergido como como un responsable de este cuadro en los pacientes inmunodeprimidos. El tratamiento consiste en la administración de fluconazol y/o el cotrimoxazol, siendo de gran importancia la participación de la Anfotericina B, en el caso de no haber ninguna mejoría clínica. En el caso de no haber una buena evolución se administraría empíricamente el acyclovir, esencialmente si no hay la posibilidad de realizar una esofagoscopia. (I. Rubio, 2004)

### **ILUSTRACIÓN 3: ESOFAGITIS LEVE Y CRÓNICA.**



Fuente: Google/Imágenes/Infecciones al esófago.

### 4) Infecciones intraabdominales.

Muy frecuentes en los pacientes oncológicos, con o sin neutropenia, dentro de los no neutropénicos la gastroenteritis es la más habitual, se manifiesta por fiebre, dolor abdominal y diarrea. Se debe realizar una exploración física (signos de deshidratación), analítica, radiografía simple de abdomen y un coprocultivo, dentro de esta infección podemos encontrar a los causantes más frecuentes en los pacientes con cáncer como la salmonella y clostridium difficile, pero si el paciente mantiene estable suele darse el caso de reposición de líquidos y del uso de antibióticos, tal es el caso de ciprofloxacino.

La colitis pseudomembranosa suele desarrollarse en los pacientes que han recibido antibióticos como la ampicilina, clindamicina o beta-lactámicos, dicha infección suele manifestarse con diarrea, fiebre y dolor abdominal, su diagnóstico recae sobre la identificación de la toxina del clostridium en las heces fecales y la vancomicina oral se recomienda como tratamiento. (I. Rubio, 2004)

**TABLA 2: INFECCIONES INTRAABDOMINALES EN NEUTROPENIA**

<b>CANDIDIASIS HEPATOESPLÉNICA</b>	<b>TIFLITIS</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>-Periodo de recuperación de una neutropenia prolongada.</li> <li>-Dolor en hipocondrio derecho, fiebre y hepatomegalia.</li> <li>-Ecografías, TAC o RMN: abscesos intrahepáticos, en ojos de buey.</li> <li>-Diagnóstico definitivo: biopsia hepática.</li> <li>-TTO: cursos largos de Anfotericina B + 5-flucitosina.</li> <li>-Tasa de mortalidad: 50%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Neutropenia prolongada y antibióticos de amplio espectro.</li> <li>-Dolor en la fosa iliaca derecha, fiebre, diarrea y postración.</li> <li>-Bacterias gram negativas y Vpseudomonna.</li> <li>-Ecografía: engrosamiento pared intestinal y ascitis.</li> <li>-TTO: de soporte, antibióticos y resección quirúrgica, de ser necesario.</li> <li>-Tasa de mortalidad: 30-50%</li> </ul>

Fuente: Infecciones en el paciente Oncológico - I. Rubio, (2004). Scielo.

Los abscesos abdominales son muy frecuentes en pacientes con enfermedades avanzadas con una obstrucción, perforación o necrosis del tubo digestivo o en la vía urinaria, de igual manera presenta los mismos síntomas que la infecciones anteriores, para ello se recomienda hacer un TAC o una ecografía. Los bacilos gram negativos y anaerobios son los causantes de esta infección, el tratamiento será dado por antibióticos de amplio espectro y anaerobios, en algunos casos suelen ser necesarios los drenajes quirúrgicos. (I. Rubio, 2004)

En pacientes neutropénicos se ven reflejadas dos tipos de entidades de especial gravedad algo infrecuentes, tal es el caso de la candidiasis y la tiflitis o enteritis necrotizante. (I. Rubio, 2004)

#### 5) Infecciones del tracto urinario.

Las infecciones de vías urinarias se encuentran desde un 2% al 28% en pacientes con tumores en el área genito-urinario, cabe recalcar que existen otros factores que predisponen a dichas infecciones: colocación de sondas vesiculares, alteración de esfínteres por compromiso medular, radioterapia pélvica, secuelas de las cirugías y algunos citostáticos que originan cistitis químicas que por lo general se sobreinfectan.

Este tipo de infecciones por lo general se dan por los bacilos gram negativos aerobios, E. Coli, Klebsiella, enterococos y proteus. Es importante realizar un urocultivo y su respectivo antibiograma para establecer el tratamiento habitual, en una neutropenia se considera un buen diagnóstico al reportar de 10.000 UFC/ml en dicho síndrome miccional. Pacientes con sonda vesical, tratamiento con antibióticos y/o corticoides, son los más susceptibles a contraer una infección por cándida, la misma que se trata con antifúngicos como el fluconazol o la Anfotericina B. (I. Rubio, 2004)

#### 6) Infecciones de catéteres vasculares.

Los accesos vesiculares permanentes cada vez son más frecuentes en su utilización especialmente en los pacientes de las diversas de áreas de servicio de hospitalización especialmente en oncohematología, los reservorios subcutáneos permiten la administración de la quimioterapia en infusión continua y nos evita las venopunciones repetitivas. Las posibles infecciones de este tipo que suelen darse son de diversos puntos como: del punto de salida, del túnel, del bolsillo y bacteriemia o también una fungemia asociada al catéter. El estafilococo Epidermidis es el principal agente causal de estas infecciones, aunque también hay que considerar al estafilococo Aureus, bacilos gram negativos y hongos levaduriforme como es el caso de la cándida. En la mayoría de los casos se presentan bacterias las cuales atraen a las cándidas y es así como se presentan dichas infecciones fúngicas. Sus tratamientos se los realizan de acuerdo al patógeno presente en la infección. (I. Rubio, 2004)

#### ILUSTRACIÓN 4: INFECCIÓN AL CATÉTER.



**Fuente:** Google/Imágenes/Infeccion al cateteren pacientes inmunosuprimidos.

#### 7) Mielosupresión.

La hematopoyesis es la encargada de la producción y eliminación de las células sanguíneas, este proceso se da en la médula ósea y otros órganos asociados. Los fármacos citostáticos intervienen en el proceso de división celular, ya que estos al suministrar al paciente para la eliminación de las células tumorales también van a eliminar las células sanguíneas sanas, incluyendo a las que se encuentran en

proliferación celular. La mielotoxicidad y la disminución del recuento hemático son factores secundarios de la inhibición de la proliferación de las células progenitoras en la médula ósea, en la misma existe una reserva celular que permite establecer el sistema hemático estable durante 7 a 10 días después de la lesión celular, es por ello que se va a observar la variación en el recuento entre los días 7 y 14, por último su recuperación se da a los 21 a 28 días, a más de estos se agrega el grado de supresión de los fármacos que se estén administrando. La quimioterapia no es la única que interviene en este proceso de la mielosupresión, también depende de la edad, ya que en las personas mayores a 65 años, ya que se les asocia a enfermedades cardiovasculares o cardiotoxicas, la reserva medular baja en relación con los diversos tratamientos previos de quimioterapia o radioterapia, también depende mucho de la adecuada nutrición del paciente y de las patologías orgánicas contaminantes. (I. Rubio, 2004)

- Factores predisponentes a infección.
  - Profundidad de la neutropenia: aquellos pacientes con menos de 100 mm<sup>3</sup>, son un blanco fácil para la infección. (I. Rubio, 2004)
  - Duración de la neutropenia: mientras el periodo de duración de la neutropenia sea mucho más largo, mayor será el riesgo. (I. Rubio, 2004)
  - Función fagocítica: el tratamiento inmunosupresor como el grado de la enfermedad pueden alterar a las células encargadas de esta función. (I. Rubio, 2004)
  - Alteración de las barreras físicas: pueden presentarse aquí enfermedades como una mucositis o infecciones en los catéteres. (I. Rubio, 2004)
  - Microflora endógena en el pacientes o adquiridas en el hospital o también en la comunidad de su procedencia. (I. Rubio, 2004)
  
- Valoración pre-antibiótica.

**TABLA 3: LOCALIZACIONES MÁS FRECUENTES DE INFECCIONES.**

Boca y faringe.....	25%
Tracto respiratorio.....	25%
Piel, tejidos blandos y catéter.....	15%
Región perianal.....	10%
Tracto urinario.....	5-10%
Nariz y senos.....	5%
Tracto gastrointestinal.....	5%
Otras.....	10%

Fuente: Infecciones en el paciente Oncológico - I. Rubio, (2004). Scielo.

Se debe tener en cuenta los lugares que son más afectados por diversas enfermedades, de igual manera se debe realizar una exploración física y de vital importancia los exámenes de laboratorio como: un hemograma completo, con recuento y fórmula leucocitaria, tiempos de coagulación, química básica, un EMO, radiografía de tórax y el análisis de los hemocultivos de sangre periférica y del reservorio o catéter, se valora otros cultivos asociados a la sintomatología. (BL Perlmutter M.D./Ph.D, 2014)

**TABLA 4: PATÓGENOS MÁS HABITUALES SEGÚN LOS FACTORES PREDISponentES.**

<b>GRANULOCITOPENIA</b>	<b>ALT. INMUNIDAD C</b>	<b>ALT. INMUNIDAD H</b>
<p><i>BACILOS GRAM NEGATIVOS</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Escherichia coli.</li> <li>-Pseudomonna aeruginosa.</li> <li>-klebsiella pneumoniae.</li> </ul> <p><i>COCOS GRAM POSITIVOS</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Stafilococcus epidermidis</li> <li>-D-streptococcus spp.</li> <li>-Staphylococcus aureus.</li> </ul> <p><i>HONGOS (LEVADURAS)</i></p> <p>Cándida Albicans y tropicalis.</p> <p><i>HONGOS (FILAMENTOSOS)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Aspergillus flavus y fumigatus.</li> </ul>	<p><i>BACTERIAS</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Listeria monocytogenes.</li> <li>-Salmonella.</li> <li>-M. Tuberculosis.</li> <li>-M. avium\intracellulare.</li> <li>-Legionella pneumophila</li> </ul> <p><i>HONGOS</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Cryptococcus neoformans.</li> <li>-Histoplasma capsulatum</li> <li>-Coccidioides immitis.</li> </ul> <p><i>VIRUS</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Herpes simplex.</li> <li>-Varicella-zoster.</li> <li>-Citomegalovirus.</li> <li>-Epstein Baar virus.</li> </ul> <p><i>PROTOZOOS</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Pneumocystis carinii.</li> <li>-Toxoplasma gondi.</li> <li>-Cryptosporidium.</li> </ul> <p><i>HELMINTOS</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Strongyloides Stercolaris.</li> </ul>	<p><i>BACTERIAS</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Estreptococos pneumoniae.</li> <li>-Haemophilus influenzae.</li> </ul> <p><b>TRANSFUSIONES</b></p> <p><i>VIRUS</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Hepatitis B y C.</li> <li>-Citomegalovirus.</li> </ul> <p><b>CATETERES VASCULARES</b></p> <p><i>PUERTA DE ENTRADA</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Stafilococcus epidermidis.</li> <li>-Stafilococcus aureus.</li> </ul> <p><i>TUNEL</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Stafilococcus epidermidis.</li> <li>-Stafilococcus aureus.</li> </ul>

Fuente: Infecciones en el paciente Oncológico - I. Rubio, (2004). Scielo.

### 2.2.2. UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS.

Unidad de vigilancia intensiva (UVI), unidad de terapia intensiva (UTI) o centro de tratamiento intensivo (CTI), se la considera una instalación especial dentro de un hospital que proporciona medicina y vigilancia intensiva. Los pacientes que ingresan a esta área hospitalaria son aquellos que tiene alguna condición grave de salud, quiere decir que su vida está en riesgo y por ellos requiere una monitorización permanente de sus signos vitales y otros parámetros como el control de líquidos. (Complejo Hospitalario Universitario de Albacete, 2010)

#### ILUSTRACIÓN 5: PACIENTE EN UCI, POR MÁS DE UN MES.



Fuente: Google/Imágenes/Paciente en la unidad de cuidados intensivos.

#### **Factores de riesgo en pacientes de uci frente a una infección fúngica invasora.**

El conocimiento de los factores y variables que aumentan el riesgo de una candidemia es la clave para orientar el diagnóstico precoz y el tratamiento adecuado. Los factores de riesgo de IFI en pacientes críticos pueden ser tanto del huésped (paciente), como de las intervenciones médicas a que es sometido. En los últimos años, estos factores de riesgo se han estudiado en multitud de análisis tanto prospectivos como retrospectivos, en todo el mundo. (Complejo Hospitalario Universitario de Albacete, 2010)

##### **a. Factores del huésped.**

- Extremos de edad.
- Neutropenia.
- Fallo renal.
- Puntuación más elevada en el score APACHE II.
- Trauma/quemaduras.
- Perforación intestinal. (Complejo Hospitalario Universitario de Albacete, 2010)

##### **b. Intervenciones médicas.**

- Quimioterapia.
- Diálisis.
- Catéteres venosos centrales.
- Uso de antibiótico. (El riesgo aumenta con cada antibiótico adicional).
- Nutrición parenteral.
- Cirugía previa. (Especialmente, abdominal).
- Estancia en UCI > 7 días.
- Sondas nasogástricas.
- Supresión ácida gástrica. (Complejo Hospitalario Universitario de Albacete, 2010)

c. **Colonización por cándida.** (Complejo Hospitalario Universitario de Albacete, 2010)

**TABLA 5: FACTORES DE RIESGO QUE PREDISPONEN A LOS PACIENTE DE UCI A LAS INFECCIONES POR CÁNDIDA**

<b>FACTORES DEL HUÉSPED</b>	<b>FACTORES YATRÓGENOS</b>
Neutropenia (>10 días).	Tratamiento inmunosupresor (corticoides)
Colonizado por cándida.	Terapia con antibióticos de amplio espectro.
Pancreatitis necrotizante.	Nutrición parenteral total.
Perforación gastrointestinal.	Catéter venoso central.
Insuficiencia renal aguda.	Ventilación mecánica.
Sepsis bacteriana.	Cirugía mayor (resección tumor abdominal).
Enfermedad hematológica maligna.	Dehiscencia de anastomosis gastrointestinal.
Índice APACHE II alto.	Quimioterapia antineoplásica.
Diabetes Mellitus.	Hemodiálisis.
Mayor de edad.	

Fuente: IFI por Cándida en pacientes críticos – Factores de riesgo.

### 2.2.3. VIH/SIDA.

Este virus se lo adquiere de diferentes maneras, al infectar a una persona se reproducirá y destruirá de manera progresiva al sistema inmunitario del huésped, dicha destrucción es lenta y puede pasar años hasta que se presenten los síntomas clínicos de complicación en el infectado. Las personas que han adquirido esta infección hay que tratarseles con igual respeto y educación, sin ningún tipo de discriminación, ya que en caso contrario se estaría contribuyendo a la depresión del ser humano y su sistema inmunitario. Es la enfermedad avanzada por la infección del VIH, este estadio se



manifiesta con muchos síntomas asociados a la infección y se caracteriza por la reducción de los linfocitos T CD4. Las enfermedades oportunistas son las primeras manifestaciones que se dan en las personas con esta enfermedad. ("WHO", 2013)

**a. Etapas de la infección.**

1) Primoinfección.

Tras la entrada en el organismo, el virus se disemina a través de los órganos linfoides y del sistema nervioso. En esta etapa de primoinfección (periodo ventana de 4- 12 semanas), no es posible detectar anticuerpos específicos frente al VIH, pero sí existe una actividad citotóxica, que sugiere que la respuesta celular es más precoz e importante en el control inicial de la replicación viral que la síntesis de anticuerpos. El paciente infectado puede persistir asintomático o presentar un cuadro clínico caracterizado por un síndrome mononucleósido (30-70% de pacientes, a menudo inadvertido). Es una etapa donde inicialmente los niveles de viremia son altos (carga viral elevada), así como el número de CD4 infectados. A los 10-20 días del contagio irá apareciendo el antígeno p24 circulante (2-6 semanas). Paulatinamente aparecerán diferentes tipos de anticuerpos e inmunidad celular, coincidiendo con la desaparición del antígeno p24 y el descenso de virus circulante y CD4 infectados. Los linfocitos infectados y los viriones libres quedan atrapados en la red de células dendríticas de Langerhans de los ganglios linfáticos produciendo una hiperplasia folicular. Como consecuencia de la virulencia de las cepas infectantes y de la intensidad de la respuesta antiviral generada por el huésped, se alcanza una carga viral basal tras la primoinfección, dato de gran valor pronóstico en la evolución de la infección. Aun así, esta respuesta antiviral no consigue erradicar el virus. Se compara la evolución de la infección por VIH con un tren que se dirige a un obstáculo. La cifra de CD4+/ (ml en sangre indica la distancia a la catástrofe y la carga viral la velocidad con que está avanzando el tren. Una medida de la viremia es el mejor y más precoz marcador pronóstico; mientras que los cambios en el nivel de CD4+ circulante se detectarían con un mayor retraso. (United Nations, 2005)

2) Fase crónica asintomática.

La viremia disminuye respecto a la primoinfección, pero el virus continúa replicándose, sobretodo en tejido linfoide, el gran reservorio de la infección. Sólo en una proporción muy baja de los linfocitos infectados (<1%) el VIH se replica de forma activa, en el resto permanece de forma latente. La carga viral en los órganos linfoides es entre 10 y 10.000 veces superior a la circulante, con tendencia progresiva a igualarse. Los niveles de CD4+ se mantienen relativamente estables, pero van descendiendo paulatinamente.

Esta fase es asintomática, con o sin adenopatías, plaquetopenia o mínimos trastornos neurológicos. (United Nations, 2005)

### 3) Fase avanzada o SIDA.

Con el tiempo se da una incapacidad progresiva del sistema inmunitario para contener la replicación viral, que junto a la emergencia de variantes más agresivas (cepas X4) que aumentarán la destrucción inmunológica, desplazará ese equilibrio entre virus y huésped a una fase de replicación viral acelerada y de profunda inmunosupresión. El deterioro del sistema inmune, “agotamiento”, se refleja en la disminución de la respuesta humoral y celular: disminuyen los niveles de anticuerpos p24, anticuerpos neutralizantes, actividad citotóxica y el número de linfocitos CD8. Esta etapa se caracteriza por la aparición de infecciones oportunistas y síntomas constitucionales, descenso de los niveles de CD4+ (menor de 200/ $\mu$ l) y aumento de la carga viral, igualándose la carga viral circulante y la de los ganglios linfáticos. La mediana de progresión a sida es de 10 años, alrededor del 20% progresan a sida en menos de 5 años y un 10% no habrá progresado a los 20 años (progresores lentos). Los factores asociados a la no progresión pueden ser de carácter inmunológico (respuesta CTL anti-VIH más potente y niveles altos de anticuerpos neutralizantes), virológico (niveles bajos o indetectables de viremia, infección por cepas virales menos virulentas) o de carácter genético (predisposición genética para sintetizar con mayor eficacia factores solubles inhibidores de la replicación viral). (United Nations, 2005)

## ILUSTRACIÓN 6: MONITOREO AL PACIENTE CON SIDA HOSPITALIZADO.



Fuente: Google/Imágenes/Paciente con VIH-SIDA.

### b. Principales patologías asociadas al VIH.

El mecanismo de producción de patología en los pacientes con VIH es muy variado: por destrucción de células al ser infectadas por el virus, por disfunción del órgano debido a una infiltración linfocitaria o fenómenos de autoinmunidad y por infecciones o neoplasias oportunistas. Algunos de estos procesos se caracterizan porque pueden sugerir la infección aguda por el virus pueden aparecer cuando la situación

inmunológica todavía no está gravemente afectada y el tratamiento antirretroviral puede mejorar su sintomatología. (C. Codina, 2010)

#### 1) Manifestaciones clínicas debidas al VIH.

Las principales enfermedades asociadas directamente con la infección por VIH son las siguientes: (C. Codina, 2010)

- Pulmonares: neumonitis.
- Oftalmológicas: retinopatía microvascular.
- Cutáneas: exantema maculopapular de la primoinfección, tricomegalia.
- Orodigestivas: enteropatía, úlceras orales, úlceras esofágicas.
- Neurológicas: encefalopatía, neuropatía periférica, mielopatía vacuolar, meningitis aséptica.
- Renales: nefropatía.
- Cardiovasculares: miocarditis y miocardiopatía, vasculitis, púrpura trombocitopenia trombótica.
- Hematológicas: trombopenia, síndrome de infiltración linfocitaria CD8+ masiva.
- Reumatológicas: artritis, miopatía, síndrome seco.
- Otras: síndrome retroviral agudo, linfadenopatía generalizada persistente, enfermedad constitucional (pérdida de peso, fiebre, sudoración nocturna, fatiga, diarrea crónica de más de 1 mes de evolución). (C. Codina, 2010)

#### 2) Infecciones oportunistas.

Las infecciones oportunistas se pueden clasificar en aquellas que no causan enfermedad en el huésped inmunocompetente (ej. *Pneumocystis carinii*), aquellas que causan enfermedad leve en el huésped inmunocompetente (ej.: *Toxoplasma gondii*, virus herpes simples) y aquellas que debido a la inmunodepresión producen una enfermedad debilitante en el huésped (ej.: *Mycobacterium tuberculosis*). (C. Codina, 2010)

Una de las infecciones oportunistas más frecuentes es la toxoplasmosis cerebral. Dentro de las infecciones fúngicas la incidencia depende del país o región pero entre las micosis de distribución mundial, tenemos la neumocistosis, la candidiasis y la criptococosis. Las infecciones víricas más frecuentes son el Herpes simplex (VHS) tipo 1 y 2, el Virus Varicella Zoster (VVZ), el Citomegalovirus (CMV), el Virus Herpes tipo 8 (VHH-8) y el Virus JC (causante de la leucoencefalopatía multifocal progresiva). Como infecciones oportunistas de origen bacteriano más frecuentes están las neumonías

bacterianas (relacionadas con *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*), la salmonelosis y la endocarditis (*Staphylococcus aureus* en la mayoría de las ocasiones). (C. Codina, 2010)

En cuanto al desarrollo de tuberculosis, la infección por VIH constituye el principal factor de riesgo. Hasta hace poco, en España, la tuberculosis ha sido la primera causa diagnóstica de sida. La profilaxis primaria y secundaria de las infecciones oportunistas ha demostrado disminuir la incidencia de estas infecciones de forma significativa. Se recomienda iniciar la profilaxis cuando el recuento de células CD4 es bajo, habitualmente inferior a 200 copias/ $\mu$ L. Las profilaxis de mayor prioridad son la profilaxis de la neumonía por *Pneumocystis carinii*, toxoplasmosis y tuberculosis. Hoy en día, con la introducción de los tratamientos antirretrovirales de gran actividad se están modificando las estrategias de profilaxis. En las últimas recomendaciones de GESIDA/ PNS11 se considera la interrupción de la profilaxis en CMV, *Mycobacterium avium*, *Pneumocystis carinii* y *Toxoplasma gondii* cuando el nivel de CD4 es superior a 200 copias/ $\mu$ L. (C. Codina, 2010)

### 3) Neoplasias asociadas al SIDA.

Cualquier estado de inmunodeficiencia presenta entre sus complicaciones una mayor incidencia de neoplasias. Los pacientes con VIH durante la evolución de la infección desarrollarán en el 30-40% de los casos distintas neoplasias malignas. El sarcoma de Kaposi, el linfoma no Hodgkin y el cáncer cervical invasivo, se consideran neoplasias definitorias de SIDA, ya que su incidencia es significativamente mayor que en la población general. (C. Codina, 2010)

### ILUSTRACIÓN 7: SARCOMA DE KAPOSI.



Fuente: Google/Imágenes/Paciente con VIH-SIDA.

### 4) Manifestaciones clínicas en la era TARGA.

Hoy en día y con la utilización de la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) ha cambiado el espectro de manifestaciones clínicas relacionadas con la infección,

respecto a las etapas iniciales de la epidemia. El grado de reconstitución inmune en la mayoría de los pacientes es el suficiente para evitar las infecciones oportunistas clásicas, en cambio, emergen nuevos trastornos, como son las complicaciones hepáticas y los tumores asociados a virus y las complicaciones relacionadas con el tratamiento antirretroviral: (C. Codina, 2010)

- Complicaciones hepáticas en pacientes infectados por VHC y/o VHB: descompensación hepática, hepatocarcinoma, exacerbación de la hepatitis B tras retirada del 3TC o resistencia.
- Tumores asociados a virus: virus del papiloma humano-tumor de cerviz, virus herpes-linfoma no Hodgkin.
- Complicaciones relacionadas con el tratamiento:
  - Toxicidad de antirretrovirales: hepatotoxicidad, lipodistrofia, toxicidad mitocondrial, etc.
  - Síndrome de reconstitución inmune: reacciones inflamatorias debidas a la reactivación inmune asociada al inicio del TARGA (infecciosas, tumorales, autoinmunes, etc).
  - Síndrome de retirada del tratamiento antirretroviral: elevación brusca de la carga viral y descenso de CD4+, resultando un cuadro clínico superponible al de la primoinfección. (C. Codina, 2010)

#### 2.2.4. MICOSIS.

Se estima que existen unas 500.000 especies de hongos distribuidas en el suelo, las plantas y los animales. Sólo unas 200 de estas especies son patógenas para el ser humano. Entre estos hongos patógenos, unos 20 pueden causar infecciones sistémicas y otros 20 pueden aislarse en infecciones cutáneas, los restantes se asocian a infecciones oportunistas. (EUSALUD, 2015)

Por las características heterotróficas del metabolismo de estos microorganismos, una micosis sólo puede desarrollarse si el huésped proporciona las condiciones ambientales y los nutrientes esenciales para su anidamiento, crecimiento y reproducción. Los hongos oportunistas requieren un cambio en los mecanismos de defensa del huésped antes de que el microorganismo pueda colonizar y desarrollarse produciendo una micosis. (EUSALUD, 2015)

Las micosis son infecciones producidas por hongos que invaden el huésped. El medio más propicio para la proliferación de los hongos es un entorno cálido y húmedo. Los hongos que afectan al hombre son, sobre todo, mohos y levaduras unicelulares. Se trata

de plantas minúsculas o microscópicas que viven parasitando los tejidos del organismo y se reproducen con cierta rapidez. (EUSALUD, 2015)

Algunos hongos asientan en los tejidos internos del organismo, infectando órganos vitales, como el corazón y los pulmones. Son las denominadas micosis profundas, por lo general con un diagnóstico grave. (EUSALUD, 2015)

Otros, que originan micosis superficial, sólo se encuentran en la capa cutánea externa, en la que causan enfermedades tales como la Candidiasis, la Tiña y el Pie de atleta, entre otras. Son las más frecuentes y menos graves. (Glockner, 2011)

Para que una micosis se desarrolle, el microorganismo ha de romper primero la barrera cutánea y encontrar un ambiente que favorezca su colonización. El huésped desarrolla una importante resistencia a la invasión fúngica. La personas inmunocomprometidas son más susceptibles a padecer micosis. (Glockner, 2011)

Entre los hongos que provocan enfermedades de tipo oral los más frecuente son; la *Cándida albicans* (causante de diferente tipo de candidiasis, glositis y queilitis) y *Aspergillus* (produce aspergillosis). Sin embargo existen otro tipo de hongos que si bien no son los más destacables, también producen enfermedades en la cavidad oral, como por ejemplo: *Histoplasma capsulatum* (histoplasmosis), *Coccidioides immitis* (coccidioidomicosis), *Cryptococcus neoformans* (criptococosis), *Blastomyces dermatitidis* (blastomicosis norteamericana) y *Zigomycota mucor/rhizopus* (zigomicosis rinocerebral). (EUSALUD, 2015)

### **Infecciones respiratorias por hongos.**

Los hongos pueden producir enfermedad pulmonar por dos mecanismos principales: (Escuelamde Medicina)

Mecanismo alérgico. La gran mayoría de los hongos patógenos vive en el medio ambiente (suelo y agua), donde participa en la degradación de materias orgánicas y contamina el aire con apreciables cantidades de esporas, que son capaces de inducir sensibilización en individuos susceptibles. Con una exposición de magnitud suficiente y dependiendo del tipo de hongo, del lugar de las vías aéreas donde se depositen las esporas y de la susceptibilidad individual, se pueden producir rinitis, asma bronquial o neumonitis por hipersensibilidad (alveolitis alérgica). Estos cuadros son tratados en los capítulos correspondientes. (Escuelamde Medicina)

Mecanismo infeccioso. Existen dos categorías de hongos capaces de producir infección pulmonar:

- Los hongos de los géneros *Cándida*, *Aspergillus*, *Neumocysti* y mucorales, que infectan especialmente a pacientes inmunodeprimidos produciendo cuadros neumónicos. (Escuelamde Medicina)
- Los hongos dimórficos, como el *Histoplasma* y *Blastomyces spp.*, que son capaces de infectar a huéspedes con aparato inmunitario normal, originando infecciones crónicas. Finalmente, el criptococo es un hongo que se comporta en forma intermedia, ya que si bien produce enfermedad pulmonar preferentemente en inmunodeprimidos, es también capaz de infectar, aunque infrecuentemente, a sujetos aparentemente normales. (Escuelamde Medicina)

Se ha podido establecer que en los pacientes con neutropenia y uso de esteroides es donde más inciden las infecciones oportunistas por hongos. Por otra parte, existe cierta afinidad entre el microorganismo patógeno y el estado de inmunodepresión que afecta al huésped. Así por ejemplo, en trasplantados de hígado, corazón y pulmón es frecuente la aspergilosis; en trasplantados renales, la histoplasmosis y la zigomicosis; en enfermos con SIDA es más frecuente el *Neumocysti*, la criptococosis, la histoplasmosis y la paracoccidiomicosis; y en pacientes neutropénicos, la candidiasis y la aspergilosis. (Escuelamde Medicina)

#### **a. Candidosis.**

##### 1) Candidiasis orofaríngea.

La candidiasis orofaríngea es una infección oportunista, que consiste en la inflamación de la mucosa orofaríngea debida 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 y en la mayoría de ocasiones suelen ser asintomática. (J.L. Puerto, 2010)

La extensión de una candidiasis orofaríngea puede ocasionar laringitis, esofagitis e infección pulmonar. Esta última complicación es frecuente en lactantes y pacientes con trastornos linfoproliferativos o con sida. En pacientes con infección por el VIH es la infección oportunista más frecuente. Los síntomas de esta micosis son disfagia (dificultad para tragar) y odinofagia (dolor al tragar). Es por ello que un factor muy

importante para la prevención de estas infecciones por *Candida* es una buena dieta alimenticia e higiene bucal. (J.L. Puerto, 2010)

Se presenta en varias formas clínicas, pero puede dividirse de modo general en tres tipos principales: pseudomembranosa, eritematosa e hiperplásica; y dos secundarios: queilitis angular y la candidiasis mucocutánea crónica. (J.L. Puerto, 2010)

- Candidiasis orofaríngeas primarias.

Candidiasis pseudomembranosa. Conocida también como muguet, generalmente esta infección aguda puede persistir durante meses entre los pacientes que reciben corticoides inhalados, citotóxicos o antibióticos de amplio espectro. El muguet también se lo asocia enfermedades graves acompañadas de una menor inmunidad, como la leucemia, otras neoplasias malignas y la infección por el VIH. La candidiasis pseudomembranosa crónica se caracteriza por tapizar la superficie de la lengua con unas placas blancas y puede presentar molestias al digerir los alimentos. El tratamiento se lo realiza con nistatina, miconazol o Anfotericina. El fluconazol es eficaz en las infecciones que no responden al tratamiento o cuando no se pueda utilizar un antifúngico por vía tópica o el paciente presente sequedad de boca. (Glockner, 2011)

#### **ILUSTRACIÓN 8: CANDIDIASIS PSEUDOMEMBRANOSA.**



**Fuente:** Micología Médica Básica – Cuarta Edición – Capítulo 23 Candidosis – C. Pseudomembranosa.

Candidiasis eritematosa. Se manifiesta de manera atrófica, se presenta como un área rojiza de bordes mal definidos con la ausencia de placas blancas, en la actualidad es la forma clínica más representativa en pacientes con un trastorno relativamente asociado al uso de corticoides y antibióticos de amplio espectro y con la enfermedad por VIH. Se la suele identificar en el dorso de la lengua y paladar, asintomática y puede llegar a producir un ligero picor. El tratamiento más efectivo es el fluconazol. Dentro de la candidiasis eritematosa encontramos una subdivisión muy destacada como: (Glockner, 2011)



### **ILUSTRACIÓN 9: CANDIDIASIS ERITEMATOSA.**



**Fuente:** Micología Médica Básica – Cuarta Edición – Capítulo 23 Candidosis – C. Eritematosa.

Estomatitis protésica.- Su principal característica es un enrojecimiento persistente del área de soporte de una prótesis removible parcial o total. Puede presentar un aspecto puntiforme (Newton1), o masivo liso (Newton2), o masivo con crecimiento hiperplásico (Newton3). Es un proceso multifactorial en las que se incluyen prótesis removibles desajustadas, mala higiene bucal y protésica, utilización nocturna de la prótesis, xerostomías, etc. (Glockner, 2011)

### **ILUSTRACIÓN 10: ESTOMATITIS PROTÉSICA**



**Fuente:** Micología Médica Básica – Cuarta Edición – Capítulo 23 Candidosis – C. Estomatitis P.

Glositis rómbica.- Inicialmente se consideró una anomalía del desarrollo por presencia del tubérculo impar en el centro del dorso de la lengua. Diversos autores señalan que es una lesión candidiásica crónica en una zona proclive a desarrollar esta infección. (Glockner, 2011)

Candidiasis hiperplásica. La candidiasis hiperplásica crónica o llamada leucoplasia candidiásica, puede presentar un riesgo elevado de una neoplasia maligna y su es imprescindible, este tipo de candidiasis puede asociarse a distintos grados de displasia con el cáncer oral. Se presentan lesiones en placas o pápulas blancas que no pueden ser desprendidas por raspado y suelen presenciarse algunas zonas eritematosas, frecuentemente aparecen en mucosas de carrillos cerca de las áreas retrocomisurales en la lengua. El antifúngico es de usos sistémico como lo es el fluconazol, para eliminar el depósito de Cándida y se le recomienda al paciente evitar el consumo de tabaco. (Glockner, 2011)

- Candidiasis orofaríngeas secundarias.

Queilitis angular. Algunos autores la consideran como una estomatitis angular, pues esta se caracteriza por dolor, eritema y fisuras en las comisuras orales. Suelen asociarse con estomatitis por prótesis dentales pero puede relacionarse con una granulomatosis orofacial, o al expresar una deficiencia nutricional, o infección por VIH. Las bacterias (*S. aureus*/ E.B.H.) como los hongos (*C. Albicans*) pueden verse involucrados como factores infecciosos. El envejecimiento y la pérdida de piezas dentales con maceración de los pliegues oclusivos profundos que aparecen después, predisponentes a estas infecciones. Se suele recomendar como tratamiento el uso de cremas o pomadas como la de miconazol e hidrocortisona, la nistatina o fusidato sódico. (Glockner, 2011)

### ILUSTRACIÓN 11: QUEILITIS ANGULAR.



**Fuente:** Micología Médica Básica – Cuarta Edición – Capítulo 23 Candidosis – Queilitis Angular.

Candidiasis mucocutánea crónica. Este tipo de infecciones superficiales múltiples se presentan en casos en los que existe alteración de la inmunidad celular timo dependiente. La mayoría de las infecciones en mucosas, piel y uñas, son producidas por la Cándida, especialmente por la *Albicans* y la de igual importancia pero no muy frecuente la zigomicosis en pacientes con el sistema inmune reducido. (Glockner, 2011)

#### 2) Respiratorias

- Candidosis broncopulmonar.

Es una enfermedad crónica y frecuente en pacientes inmunodeprimidos (leucémicos, linfomatosos, etc.); se ha visto en niños con fibrosis quística. No afecta el estado general del paciente, y se caracteriza por la presencia de tos constante con expectoración mucoide o gelatinosa. La parasitación se presenta en todo el árbol bronquial y en ocasiones genera cuadros de alergia. La radiografía puede ser normal, o bien observarse un engrosamiento peribronquial; es posible ver imágenes de fibrosis lineal bastante similar a las de otros tipos de bronquitis, en particular en las zonas medias e inferiores.

Es importante subrayar que *C. albicans* y *Cándida* spp. son habitantes normales del tracto respiratorio; llegan a encontrarse hasta en 50% en pacientes con tuberculosis pulmonar, 25% en pacientes hospitalizados y 10% en individuos sanos; por tanto, la obtención de los cultivos debe hacerse de manera repetida. (Arenas, 2011)

## ILUSTRACIÓN 12: CANDIDIASIS BRONCOPULMONAR



Fuente: Micología Médica Básica – Cuarta Edición – Capítulo 23 Candidosis – Candidiasis Pulmonar.

- Candidosis pulmonar.

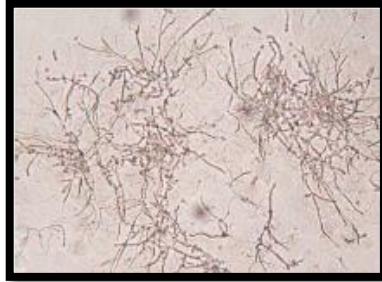
Este tipo de candidosis es menos frecuente que la bronquial, con un curso más agudo y grave. De forma habitual se caracteriza por ataque al estado general del paciente y se presenta casi siempre asociada con padecimientos o enfermedades que abaten severamente la respuesta inmune. El cuadro clínico está constituido por abundante tos con expectoración mucoide y sanguinolenta, disnea, dolor torácico y fiebre (38 a 40°C) nocturna. Se llegan a afectar dos o más lóbulos pulmonares y en ocasiones cursan con derrame pleural; a la exploración física es posible escuchar algunos estertores. La radiografía puede mostrar líneas definidas o bien opacidades en parches, similares a las de una bronconeumonía y, en los casos graves, es bastante parecida a la tuberculosis miliar, observándose infiltrado que afecta todo el pulmón; el derrame pleural es menos frecuente. A esta entidad es necesario distinguirla de geotricosis y criptococosis pulmonar. A partir de este cuadro clínico es muy fácil la diseminación sanguínea y al sistema nervioso central (SNC). (Arenas, 2011)

### 3) Diagnóstico microbiológico.

El diagnóstico se hace con frecuencia por criterios clínicos, pero debe completarse con un diagnóstico microbiológico, que incluye observación microscópica directa y cultivo, principalmente, para confirmar la sospecha clínica. El cultivo, por sí solo, únicamente nos informa de la existencia de levaduras, pero no diferencia la colonización de la infección. Por tanto, la observación de levaduras en el examen directo es imprescindible para establecer el diagnóstico de certeza. (Bonifaz, 2014).....La toma de muestras se lleva a cabo de diferentes maneras: frotis directo con torunda estéril, enjuague bucal con

solución salina (para cuantificación), impregnación con un cuadrado de espuma estéril (para cuantificación), biopsia (en candidiasis hiperplásica y esofagitis). (Bonifaz, 2014)

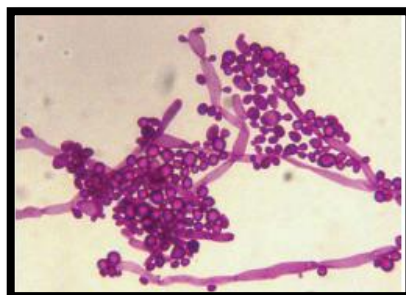
### **ILUSTRACIÓN 13: EXAMEN DIRECTO DE CÁNDIDA ALBICANS**



**Fuente:** Micología Médica Básica – Cuarta Edición – Capítulo 23 Candidosis – Observación de C. A.

El examen directo con solución salina y azul de lactofenol puede ser útil para el diagnóstico rápido de la candidiasis oral pseudomembranosa, pero las técnicas de cultivo suelen ser más sensibles, ya que la microscopía directa precisa de la existencia de un número significativo de levaduras. La tinción de Gram mejora mucho la observación en fresco, pues pueden distinguirse más fácilmente las células levaduriformes. Buen rendimiento ofrece también la tinción con fluorocromos (rojo Congo, blanco de calcoflúor). La presencia de pseudohifas o hifas y células inflamatorias en un frotis se valora más que la de blastosporas en relación con una posible infección. La presencia de hifas o pseudohifas sugiere infección por *Cándida Albicans*. (Bonifaz, 2014).....El examen histológico es esencial para el diagnóstico de candidiasis hiperplásica, y muy útil en la esofagitis. Debido a la proliferación de levaduras en los tejidos, las muestras de biopsias deben procesarse rápidamente. Para la detección de levaduras en estas muestras, la tinción con hematoxilina-eosina no es muy sensible, por lo que debe utilizarse otra técnica como la del ácido peryódico de Schiff (PAS), que pone de manifiesto la presencia de hifas y blastosporas que se ramifican en las capas superficiales del epitelio. (Bonifaz, 2014)

### **ILUSTRACIÓN 14: PSEUDOHIFAS Y BLASTOCONIDIOS DE C. ALBICANS EN PASS**



**Fuente:** Micología Médica Básica – Cuarta Edición – Capítulo 23 Candidosis – C. A en Pass.

El cultivo es imprescindible para establecer la etiología y efectuar pruebas de sensibilidad a los antifúngicos, así como para llevar a cabo estudios de tipificación molecular. Un cultivo positivo sólo demuestra la presencia de levaduras, pero no de infección, sobre todo en ausencia de clínica sugestiva. El estudio cuantitativo de la flora puede ser de interés para diferenciar entre colonización e infección. Los individuos con menos de 400 ufc/ml se considerarían colonizados. El agar glucosado de Sabouraud con antibióticos es un buen medio para el cultivo primario de muestras orofaríngeas, pero dada la similar morfología colonial que exhiben las distintas especies de levaduras es deseable el empleo de un medio capaz de diferenciar las especies más frecuentes y detectar cultivos mixtos, como es el CHROMagar Cándida, donde se identifican muy bien *C. Albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis* y *C. krusei*. (Bonifaz, 2014)

### ILUSTRACIÓN 15: CHROMAGAR-CÁNDIDA DIFERENCIAL ATCC



**Fuente:** Micología Médica Básica – Cuarta Edición – Capítulo 23 Candidosis – Chromagar-cándida.

Las colonias de morfología macroscópica compatible con levaduras y confirmadas mediante tinción de Gram se deben identificar hasta el nivel de especie, mediante el estudio de sus características morfológicas, fisiológicas, bioquímicas y nutricionales. (Bonifaz, 2014)

La producción de tubos germinativos y de clamidosporas, son pruebas muy rentables para identificar a *C. Albicans*. La producción de tubos germinativos es además una prueba sencilla y rápida (2-4 horas) que puede obviar otras más lentas y complicadas. La prueba debe ser interpretada con precaución para no confundir los tubos germinativos con hifas<sup>41</sup>, y hay que tener en cuenta que algunas cepas de *C. Albicans* (un 5%) no producen tubos germinativos por la técnica de MacKenzie. La producción de clamidosporas en medio de agar harina de maíz, agar de Wolin-Bevis, agar arroz o agar patata-zanahoria, es más rentable para la confirmación de *C. Albicans* cuando la prueba del tubo germinativo es negativa o se presta a confusión, pero requiere más tiempo. (Bonifaz, 2014)

La fermentación y asimilación de compuestos de carbono son las pruebas más utilizadas en la identificación de levaduras. El auxonograma o capacidad de las levaduras para utilizar o asimilar diferentes compuestos de carbono es hoy día el criterio taxonómico

más aceptado. El sistema ID 32C (BioMérieux, France), aunque algo lento, suele ser muy específico. Otros sistemas comerciales que combinan las pruebas nutricionales con otras de actividad enzimática y/o fisiológica (Auxacolor, Uni-Yeast-Tek, Fungichrom, Vitek YBC) han demostrado peor rendimiento. (Bonifaz, 2014)

Actualmente, existen técnicas de aglutinación que ofrecen una buena alternativa diagnóstica por su rapidez (5 minutos), sensibilidad y especificidad. Así, el test Bichro-Latex Albicans utiliza partículas de látex recubiertas con anticuerpos monoclonales que reaccionan con antígenos de *C. Albicans*, y el llamado test Krusei color va dirigido a la identificación de *C. krusei*; el test Cándida Check posibilita identificar las especies más frecuentes en clínica y detectar los serotipos A y B de *C. Albicans*. (Bonifaz, 2014)

La aparición de medios con sustratos fluorogénicos y cromogénicos para la detección de la enzima beta-galactosaminidasa, ha supuesto un avance importante para la identificación presuntiva de *C. albicans* en los cultivos primarios. Los cromogénicos: Albicans ID, Candiselect, Candichrom, y los fluorogénicos: Fluoroplate Cándida y SDCA-MUAG agar, permiten la identificación rápida y segura de esta especie; el medio CHROMagar Cándida diferencia además otras especies frecuentes en clínica: *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. krusei*. (Bonifaz, 2014)

El estudio de la actividad enzimática sobre sustratos concretos se ha aplicado desde hace unos años a la identificación rápida de levaduras, sobre todo de *C. albicans*. Existen métodos rápidos con sustratos fluorogénicos y cromogénicos, con una sensibilidad y especificidad similar a la prueba del tubo germinativo y más rápido que ésta, pero menos específicos que la asimilación de compuestos de carbono. Los que utilizan sustratos fluorogénicos (necesitan lámpara de Wood para la lectura) detectan beta-galactosaminidasa y L-prolinaminopeptidasa (Albistrip, RapID Albicans, Albicans-Sure, BactiCard Candida) o solamente beta-galactosaminidasa (MUAG test); los que utilizan sustratos cromogénicos detectan beta-galactosaminidasa y L-prolinaminopeptidasa (Candi Albicans Screen, Murex *C. albicans* CA50). (Bonifaz, 2014)

Existen también métodos rápidos manuales que combinan la detección de actividad enzimática con otras características bioquímicas. El sistema Fongiscreen puede identificar *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. glabrata* y *Cryptococcus neoformans* en 4 horas, mediante siete tests: reducción del tetrazolio, asimilación de trehalosa y cinco actividades enzimáticas; su sensibilidad y especificidad son del 100%. El sistema RapID Yeast Plus utiliza sustratos convencionales y cromogénicos para la identificación de las levaduras de interés clínico en 4-5 horas, pero su rendimiento es solamente de un

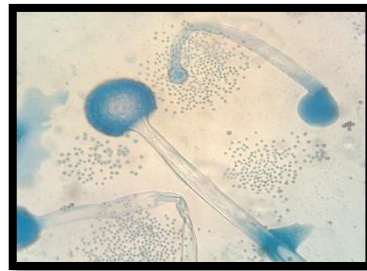
85%. El mismo problema tiene el sistema automatizado Baxter MicroScan de 4 horas. (Bonifaz, 2014)

Los métodos de biología molecular se han aplicado al análisis de diferentes poblaciones de *C. albicans* para el estudio de las candidiasis orofaríngeas. La determinación del cariotipo mediante electroforesis de campo pulsátil (PFGE), la hibridación con sondas, la detección del polimorfismo de los fragmentos de restricción (RFLP), la amplificación del ADN (PCR, LCR) y posterior hibridación por Southern, son los más empleados. (Bonifaz, 2014)

### **b. Aspergilosis.**

El término “aspergilosis” involucra una serie de enfermedades, la mayoría de ellas causadas por especies patógenas y oportunistas del género *Aspergillus*. Los tipos de aspergilosis más frecuentes son: pulmonar, diseminada, cutánea, ótica, oftálmica y estados de hipersensibilidad inmunológica (alergias). (Gillermo, 2013)

### **ILUSTRACIÓN 16: ASPERGILLIUS**



**Fuente:** Fotografía perteneciente a Manolo Jason Ocaña Herrera

#### **1) Aspergilosis alérgica.**

Los conidios de las diversas especies de *Aspergillus* con frecuencia están en el ambiente y, al igual que los pólenes, constantemente ingresan a las vías aéreas, por lo que algunos individuos, en especial los atópicos, pueden generar reacciones de hipersensibilidad o alergias, que se manifiestan casi siempre como rinitis, alveolitis y asma; sin embargo, no sólo dichos pacientes llegan a generar este tipo de procesos; por ejemplo, los que están sujetos a inhalar grandes cantidades de conidios (granjeros, limpiadores de cuero, etc.), pueden dar paso a cuadros como la alveolitis alérgica extrínseca, de aquí el nombre de “pulmón del granjero”. (Arenas, 2011)

En los casos de aspergilosis alérgica, el hongo rara vez se encuentra parasitando las mucosas de las vías respiratorias, proceso que se explica por un estado de hipersensibilidad, con aumento de anticuerpos (IgE), pero no de las precipitinas (IgG).

En algunas ocasiones, sobre todo cuando hay invasión bronquial, se pueden elevar ambas inmunoglobulinas (IgE e IgG), lo que provoca infiltrado pulmonar diseminado con aumento de eosinófilos (fenómeno de Arthus o tipo III). Los signos y síntomas clínicos de la rinitis por *Aspergillus* sp., son inespecíficos, es decir, son iguales a los de otros procesos alérgicos (por otros hongos, pólenes, etc.); los pacientes presentan rinorrea, edema de la mucosa nasal, estornudos constantes, epífora, hiperemia conjuntival y prurito nasal. En el caso del asma, la sintomatología es más intensa debido a la reducción del diámetro de las vías respiratorias; los aspectos clínicos están integrados básicamente por una tríada, que se presenta por episodios y está constituida por: disnea, tos y broncoespasmo; como consecuencia de la ventilación defectuosa, se observan hipoxemia, cianosis, hipertrofia ventricular derecha y pulso paradójico, esto último en casos muy crónicos. (Arenas, 2011)

Es importante determinar la hipersensibilidad específica en estos pacientes, lo cual se hace por medio de la intradermorreacción cutánea (IDR) o cutirreacción, con extracto de antígeno de *Aspergillus* spp., que en general determina la hipersensibilidad inmediata (tipo I). Las especies que con más frecuencia producen aspergilosis alérgicas son: *A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus* y *A. nidulans*. (Arenas, 2011)

Desde el punto de vista radiológico, se caracteriza por infiltrado pulmonar transitorio, parahiliar y apical; en ocasiones la obstrucción de un bronquio por el moco y alguna estructura fúngica da lugar a atelectasias segmentarias, y rara vez de todo un lóbulo o un pulmón completo. La afección pulmonar por *A. fumigatus* suele presentarse como una complicación de la fibrosis quística. (Arenas, 2011)

## 2) Aspergilomas o saprofitación pulmonar

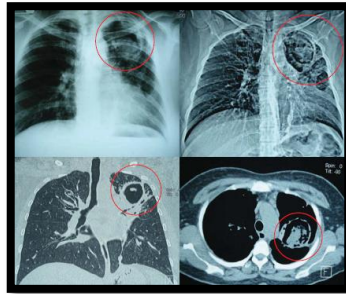
Los aspergilomas se forman por la aspiración constante de los conidios, en particular de aquellos que saprofitan antiguas cavidades o espacios formados por procesos como tuberculosis, abscesos, histoplasmosis, sarcoidosis, carcinomas y bronquiectasias. En un inicio comienzan a invadir dichos espacios, hasta dar origen a las “bolas o pelotas fúngicas”, que están formadas por masas de micelio compacto, entremezcladas con el moco; pueden ser móviles; éstas generan irritación bronquial y obstrucción, pero no invaden los tejidos. Para algunos autores, los aspergilomas se forman también como resultado de la aspergilosis crónica alérgica. (Arenas, 2011)

Cuando comienza la colonización de los hongos, casi no hay sintomatología; ésta empieza cuando se está formando el aspergiloma. Muchos pacientes presentan tos discreta, a veces mucopurulenta y con hemoptisis recurrente; sólo una minoría refiere fiebre, disnea y ataque al estado general. La imagen radiológica casi siempre se observa



localizada en el lóbulo superior, en un inicio como una opacidad con un halo radiolúcido alrededor en forma de media luna o croissant (signo de Monod), que es un espacio de aire; cuando el aspergiloma está bien formado, se ve una radiopacidad redonda bien limitada, que puede localizarse bilateralmente, pero casi siempre está en el lóbulo superior derecho (“bola o pelota fúngica”); a veces se puede observar un anillo o círculo completo de aire que rodea toda la masa fúngica. La mayoría de pacientes con aspergilomas cursan con IgG elevada, mientras que la IgE puede o no estar aumentada; en los casos en que la IgE se incrementa, el paciente cursa también con un cuadro alérgico (alveolitis, asma, etc.), y puede darse origen a la formación de granulomas eosinofílicos (fenómeno de Splendore-Hoeppli). Las especies que forman aspergilomas con más frecuencia son: *A. fumigatus*, *A. niger* y *A. flavus*. (Arenas, 2011)

### ILUSTRACIÓN 17: ASPEGILOSIS PULMONAR SAPROFÍTICA.



Fuente: Micología Médica Básica – Cuarta Edición – Capítulo 27 Aspergilosis – Aspergilosis pulmonar

#### 3) Infección pulmonar invasiva

Llamada también “aspergilosis invasora”, es una entidad clínica poco frecuente y de mal pronóstico; sin embargo, en los últimos años ha tenido un incremento importante; es una entidad subdiagnosticada y se calcula que cerca de 30% de los casos no se confirma; se observa en pacientes inmunosuprimidos, sobre todo por leucemias, corticoterapia, trasplantes y linfomas. A diferencia de los aspergilomas, en este proceso sí se invade el parénquima pulmonar. El cuadro se inicia por la aspiración constante de los conidios; después se forman lesiones pulmonares crónicas, que dan el aspecto de una neumonía necrosante o de abscesos pulmonares. La sintomatología es más marcada, con tos constante, expectoración mucopurulenta, hemoptisis, fiebre moderada, disnea, astenia y adinamia. Conforme el proceso avanza se genera trombosis de los vasos y necrosis localizada; por tanto, la infección se llega a diseminar hacia diversos órganos como: hígado, intestino, bazo, corazón y sistema nervioso central (SNC). (Arenas, 2011)

En las radiografías se observa una imagen de bronconeumonía con infiltrados y múltiples zonas de consolidación, que suele confundirse con carcinomas pulmonares; en

las tomografías computarizadas, se puede presentar el signo del halo (espacio de aire de aproximadamente 2-3 mm), que es altamente sugestivo de la enfermedad. El paciente con aspergillosis invasiva por lo regular cursa con deficiencia en la inmunidad celular; en cambio, la IgG e IgE no se encuentran elevadas. En el cuadro 27-1 se resume el comportamiento de la inmunidad y el tipo de parasitación con respecto a la variedad clínica de aspergilosis. Las especies que generan aspergillosis invasiva con más frecuencia son: *A. fumigatus*, *A. niger* y *A. flavus*. (Arenas, 2011)

#### **ILUSTRACIÓN 18: ASPERGILOSIS PULMONAR DISEMINADA.**



**Fuente:** Micología Médica Básica – Cuarta Edición – Capítulo 27 Aspergilosis – Aspergilosis Pulmonar.

#### 4) Rinosinusitis (bolas fúngicas)

La rinosinusitis fúngica es un padecimiento que se ha incrementado en la última década, es causada por diversos hongos filamentosos, con un predominio de especies de *Aspergillus*, en especial *A. fumigatus* y *A. flavus*. Se presenta en individuos inmunocompetentes, por lo general adultos, y es una infección no invasiva que genera sinusitis crónica y formación de bolas fúngicas en los senos paranasales. Su patogenia es desconocida. Desde el punto de vista clínico se presenta como sinusitis unilateral (80%) y en menor proporción bilateral, esfenoidal y etmoidal; genera descarga purulenta en la mayoría de casos; los pacientes refieren dolor facial, obstrucción nasal crónica y descarga retrornasal; aproximadamente un cuarto de los casos suelen ser asintomáticos. Su diagnóstico presuntivo se hace mediante tomografías computarizadas, en donde por lo general se observan áreas hiperdensas heterogéneas, y se confirma mediante histopatología, donde se presentan las bolas o pelotas fúngicas, que son una masa de hifas bien organizadas, rodeadas de una membrana mucosa. Los exámenes directos son positivos a partir de lavados nasales en la mitad de los casos, y los cultivos suelen ser negativos en aproximadamente 60% de los casos. (Arenas, 2011)

#### 5) Diagnósticos de laboratorio.

- Toma de muestras.

Se manejan diversos tipos de muestras, como son esputo, lavado bronquial, exudados, fragmentos de biopsia, etc. El material recolectado se divide en dos partes para su observación y cultivo. Es importante mencionar que en los casos alérgicos de aspergilosis (rinitis, alveolitis y asma), los hongos por lo general no se observan invadiendo ni saprofitando tejidos; por tanto, los exámenes en fresco, cultivos y biopsias son de poca utilidad. Es necesario valorar diversos parámetros para determinar el estado de hipersensibilidad; las pruebas que se deben realizar son: extracto del antígeno de *Aspergillus* (IDR), para valorar la hipersensibilidad inmediata (tipo I); valoración de niveles de IgE e IgG; búsqueda de eosinófilos en mucosa nasal; biometría hemática y exámenes coproparasitológicos (para descartar parasitosis que puedan originar eosinofilia). (Bonifaz, 2014)

- Examen directo.

La muestra se coloca entre portaobjetos y cubreobjetos con hidróxido de potasio (KOH) al 10% o solución salina; dependiendo del tipo de aspergilosis, al microscopio se observa lo siguiente: (Bonifaz, 2014)

- En el caso de aspergilosis pulmonar (aspergilomas), como es una simple saprofitación, se ven hifas, conidios y las clásicas cabezas aspergulares (como en los medios de cultivo); esta misma imagen se presenta también en la otomicosis y en las saprofitaciones de pacientes quemados. (Bonifaz, 2014)
- Cuando hay invasión pulmonar, en raras ocasiones se observan cabezas aspergulares (casos mixtos); en general se ven hifas gruesas, tabicadas y ramificadas en ángulos de 45°; esta imagen también es propia de la aspergilosis diseminada (diversos órganos). (Bonifaz, 2014)
- En las onicomycosis y úlceras necróticas se observan hifas delgadas, tabicadas y hialinas. En las uñas en ocasiones se aprecian cabezas aspergulares. Es importante distinguirlas de otros hongos como dermatofitos, *Scopulariopsis* y *Fusarium*. (Bonifaz, 2014)
- Son esporádicos los casos de micetoma por *A. nidulans*; en éstos se ven granos eumicéticos blancos o blanco-amarillentos, que miden entre 1-3 mm, conformados por hifas macrosifonadas, septadas; son redondos y casi indistinguibles de los de *Fusarium* sp. o *Pseudallescheria boydii*. (Bonifaz, 2014)
- En la rinosinusitis, a partir de lavados nasales es posible ver hifas tabicadas y ramificadas en 40% de los casos (Bonifaz, 2014)

- Cultivos.

Se deben realizar en los medios ordinarios como Sabouraud agar, papa dextrosa agar (PDA) y Czapek agar. No es recomendable utilizar medios con antibióticos, porque las especies de *Aspergillus* se inhiben con la cicloheximida; debido a que estos hongos son contaminantes del ambiente, e incluso de vías respiratorias, piel y conducto auditivo externo, es importante hacer cultivos a intervalos separados (de días). El periodo de incubación es de 1 a 3 días a 25-28°C; las colonias se desarrollan con rapidez, cada especie con una morfología característica. Al microscopio se observan las clásicas cabezas aspergiliares. Las características micológicas de cada una de las especies serán tratadas más adelante. (Bonifaz, 2014)

- Biopsias.

### ILUSTRACIÓN 19: PULMONES INFECTADOS



**Fuente:** Micología Médica Básica – Cuarta Edición – Capítulo 27 Aspergilosis – Aspergilosis Pulmonar.

Son útiles para los casos de aspergilomas en los que los exámenes directos no sean positivos; en los cortes se presenta una masa de hifas tabicadas. Las biopsias son indispensables para las úlceras cutáneas y micetomas; en ambos casos se observa infiltrado granulomatoso inespecífico; en el primero se ven además zonas de necrosis y el agente etiológico aparece en forma de hifas tabicadas; en cambio, en el segundo se presentan granos eumicéticos. En la rinosinusitis, se observan las bolas fúngicas, que son conglomerados de hifas tabicadas que conforman estructuras redondas y limitadas. (Bonifaz, 2014)

- Pruebas inmunológicas.

Serología. Estas técnicas son útiles para los casos de aspergilosis pulmonar invasiva, saprofítica y diseminada. Las pruebas por sí solas no indican valor alguno; es necesario correlacionarlas con datos clínicos y micológicos; las más empleadas y efectivas son la inmunodifusión en gel, fijación de complemento y, recientemente, RIA y ELISA. La valoración de precipitinas en los pacientes alérgicos sólo es positiva en 8-10%. El antígeno utilizado para este tipo de prueba es extraído de *A. fumigatus* o *A. niger*, y cruza inmunológicamente con las otras especies de *Aspergillus*. (Bonifaz, 2014)

Glucanos. Un componente esencial de la pared celular de especies de *Aspergillus*, *Cándida* y *Pneumocystis*, es el 1-3-β-D-glucano; este compuesto se libera al momento de la infección (exoantígeno), por tanto, su valoración sérica determina una probable infección fúngica como aspergilosis, candidosis y neumocistosis, pero no es útil en caso de criptococosis y mucormicosis. Tiene un valor predictivo bajo y poca especificidad. Los falsos positivos se observan en pacientes sujetos a hemodiálisis con membranas de celulosa; tratamientos con albúmina, sulfamidas y antineoplásicos. (Bonifaz, 2014)

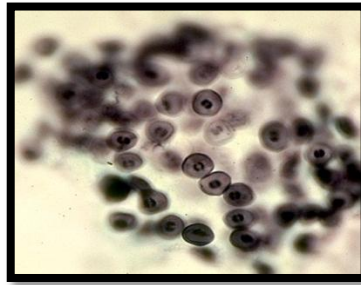
Galactomananos. Son exoantígenos de las diversas especies de *Aspergillus*, que al generar infección tisular son liberados a nivel sanguíneo; se pueden detectar en diversos fluidos como suero, orina, líquido cefalorraquídeo, líquido pericárdico y lavado bronquial. Su detección se considera la prueba más útil para el diagnóstico precoz de aspergilosis pulmonar invasiva y diseminada; asimismo, se puede utilizar como prueba de seguimiento terapéutico. Existen dos técnicas para valorar el galactomanano; la primera, por aglutinación directa con partículas de látex, recubiertas por anticuerpos monoclonales (Pastorex- *Aspergillus*®), es una prueba poco sensible y casi en desuso, y la segunda es mediante técnica de ELISA de doble sandwich en placa, usando el mismo anticuerpo monoclonal (Platelia-*Aspergillus*®); es más sensible y altamente reproducible; su límite de detección es de 0.5-1 ng/ml; el punto de corte (valor mínimo de una prueba apta) recomendado es de 0.5 ng/ml; por tanto, concentraciones por arriba de ésta, determinan que hay angioinvasión tisular. Esta prueba tiene un rango de sensibilidad de 89-94% y especificidad de 97-99%, con eficacia global entre 83-96%. Los falsos positivos pueden actuar entre 8-14%, dependiendo de los diversos estudios (del Palacio, Jarque, Pazoz) y son debidos a varias causas, como: colonización masiva del tracto digestivo por *Aspergillus* spp., y otros hongos filamentosos (*Paecilomyces* y *Penicillium*); bacteriemia por gram positivos y gramnegativos, por reacción cruzada; uso de drogas citotóxicas; ingesta de cereales y leche materna comercial; con estos últimos porque generan una antigenemia transitoria. En general, la determinación de galactomananos en suero, acompañada de tomografías computarizadas con demostración del signo del halo, son las pruebas precoces más sensibles y efectivas. La prueba serológica se recomienda realizar de manera rutinaria en ciertos grupos de pacientes hospitalizados, en especial con neutropenia, leucemia y por diversos tipos de trasplantes. (Bonifaz, 2014)

Una de las pruebas de más utilidad para la determinación de las especies con la misma infección es la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), en especial porque en la actualidad se cuenta con la mayoría de sondas o primers de las especies más frecuentes. Esta técnica tiene la cualidad de que cuando ha sido probada con anticipación, en el laboratorio es útil y rápida y es la que presenta el valor predictivo positivo más alto, prácticamente del 100%. Se puede aplicar en suero, y biopsias en parafina; sin embargo,

sólo se realiza en laboratorios de alta especialidad, donde se tiene la tecnología de extracción de ácidos nucleicos y su posterior valoración por PCR y otras técnicas. (Bonifaz, 2014)

c. Neumocistosis

**ILUSTRACIÓN 20: PNEUMOCYTIS JIROVECHII**



**Fuente:** Google/Imágenes/Paciente con Pneumocystis jirovecii.

Es una infección causada por un microorganismo oportunista denominado *Pneumocystis jirovecii* (antes *P. carinii*), el cual afecta de manera primordial pulmones, en forma de neumonía aguda o crónica. (Gillermo, 2013)

1) Neumonía

En pacientes VIH-positivos la enfermedad se presenta cuando la cuenta de linfocitos CD4 está por debajo de 200 cél/mm<sup>3</sup>, y en el caso de niños con el mismo síndrome, por debajo de las 400 cél/mm<sup>3</sup>; sin embargo, cuando ésta ocurre, es la complicación más seria. Se manifiesta en general como una neumonía severa, aguda y difusa; en ocasiones cursa en forma lenta o acelerada hasta causar insuficiencia respiratoria progresiva. Los signos y síntomas son inespecíficos; en un inicio sólo hay fiebre moderada, fatiga y pérdida de peso; después los pacientes presentan fiebre, tos seca y disnea, que en un principio suele ser de esfuerzo y después progresa a ortopnea; en general la tos no es productiva y sólo en pacientes fumadores o con bronquitis se puede producir esputo. La radiografía de tórax muestra infiltrados difusos bilaterales, reticulares o nodulares e imágenes en “vidrio despulido”; en menor proporción se observan casos atípicos con infiltrados unilaterales o localizados, con lesiones nodulares o cavitarias. Para integrar el diagnóstico son importantes los siguientes datos: hipoxemia, alcalosis respiratoria moderada, aumento de la DHL (deshidrogenasa láctica) e inmunosupresión severa. Algunos autores (Vargas, Chabé) han considerado que infecciones por *Pneumocystis* pueden ser responsables o formar parte del cuadro respiratorio conocido como muerte súbita y apnea del lactante, hipótesis que por supuesto aún está en discusión. (Arenas, 2011)

La apariencia histológica característica es un exudado intraalveolar, espumoso y rosado, que contiene las estructuras del microorganismo (quistes y trofozoítos o formas ascospóradas); éstos son visibles sobre todo con tinción de Gomori-Grocott. La inflamación asociada de la pared alveolar es muy variable y los rangos van desde poca reacción hasta una marcada inflamación intersticial crónica y de manera fortuita fibrosis. Estos cambios son parcialmente dependientes de la duración de la infección o de si el paciente ha tenido episodios previos. Aunque este tipo de afección pulmonar es la más frecuente, existen otras formas clínico-patológicas, como nodular, necrosante, granulomatosa, bulosa con neumotórax o hemotórax, con calcificación, vasculítica, daño alveolar difuso y fibrosis intersticial. En estudios de necropsias, la insuficiencia respiratoria fue la causa inmediata más común de muerte en pacientes con SIDA, y *P. jirovecii* fue el microorganismo responsable más frecuente. (Arenas, 2011)

## 2) Diagnóstico de laboratorio.

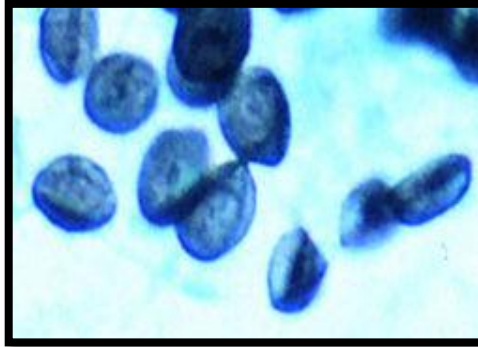
- Toma de muestra.

El mejor método para obtener una muestra útil es el lavado bronquio-alveolar (LBA), sobre todo porque la mayoría de los pacientes no expectora y es un procedimiento menos invasivo que tomar una biopsia transbronquial. También se pueden tomar muestras de esputo mediante expectoración inducida; dichas muestras se obtienen por nebulización de solución hipertónica o bien lavado orofaríngeo (LOF), mismo que debe hacerse antes del lavado de dientes, con 10 ml de SSI estéril, que se colocan en frasco estéril, y la muestra debe ser procesada en máximo 1 hora; esta última toma de muestra es sumamente útil en niños, y para monitorización terapéutica. Sin embargo, cabe resaltar que el LBA es el método más sensible y efectivo. (Bonifaz, 2014)

- Tinciones.

Es la forma más efectiva y fácil de establecer el diagnóstico. La tinción de Gomori-metenamina de plata (Gomori-Grocott) se considera el “estándar de oro”, con el único inconveniente de ser cara y laboriosa. Con esta técnica se pueden observar las formas parasitarias, a las que se les sigue llamando quistes y que ahora se consideran ascas; miden entre 5-8  $\mu\text{m}$  de tamaño; la característica más importante es la formación de un exudado proteínico y fibrinoide intraalveolar (espuma alveolar) en el que se encuentran inmersas las estructuras del microorganismo; a esta imagen se le considera patognomónica de la neumocistosis. Existen otras tinciones que se han utilizado con resultados inferiores a la anterior, pero que son menos laboriosas y más baratas; por citar las más usadas: Giemsa modificada (Diff -Quik); azul de ortotoluidina modificada y Papanicolaou. (Bonifaz, 2014)

## ILUSTRACIÓN 21: PNEUMOCYSTIS JIROVECI EN TINCIÓN DE GIEMSA



Fuente: Google/Imágenes/Paciente con Pneumocystis jirovecii.

- Cultivo.

*Pneumocystis jirovecii* no se ha podido cultivar *in vitro* en medios rutinarios, sólo en líneas celulares (cultivo de tejidos), así como en cultivos axénicos con contenido de neopeptona y N-acetilglucosamina. (Bonifaz, 2014)

- Pruebas inmunológicas

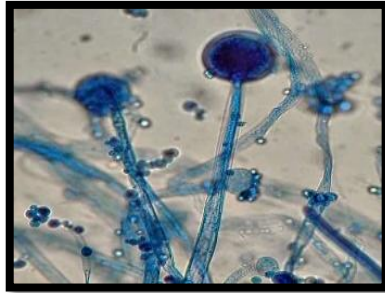
Imunofluorescencia: se han empleado técnicas directas e indirectas con excelentes resultados y sensibilidad superior a 90%, la cual depende de la sensibilidad del anticuerpo monoclonal utilizado; algunos son específicos a los quistes (ascas) u otras formas (trofozoítos y esporozoítos). El inconveniente es que son técnicas costosas y se requiere de equipo especializado (microscopio de fluorescencia) no accesible para la mayoría de laboratorios. Otras técnicas que se han empleado para detección de anticuerpos específicos son: ELISA y Western blot, con resultados variables. (Bonifaz, 2014)

La prueba de PCR es muy útil, no sólo para la identificación rutinaria del padecimiento; las muestras pueden provenir de LBA, LOF, esputo por expectoración inducida, así como de biopsias; esta técnica también es útil para la investigación de los diferentes tipos de hábitat. Con las sondas o primers específicos también se pueden identificar las diferentes especies. Los mejores resultados se obtienen amplificando un fragmento del gen 1su rRNA mt, por técnicas de PCR anidado, la cual tiene una sensibilidad y especificidad de prácticamente 100 por ciento. (Bonifaz, 2014)



**d. Mucormicosis o mucoromicosis.**

**ILUSTRACIÓN 22: MUCORALES EN AZUL DE LACTO FENOL.**



Fuente: Google/Imágenes/Hongo Mucorales.

Es una micosis causada por un grupo de hongos oportunistas que pertenecen al Subphylum Mucoromycotina (antes clase Zygomycetes), del orden Mucoral; se caracterizan por dar cuadros agudos rinocerebrales y pulmonares que cursan con trombosis, invasión vascular e infartos. En particular se presenta en pacientes diabéticos descompensados e inmunosuprimidos. (Gillermo, 2013)

1) Mucormicosis pulmonar.

Es la segunda forma clínica por frecuencia; se observa más en pacientes neutropénicos, leucémicos y linfomatosos, con síndrome mielodisplásico o bien tratados con cortico esteroides; y en menor grado en diabéticos descompensados. En la actualidad se ha reportado en pacientes sometidos a terapia intensiva o con cirugías extensas (trasplantes). El pronóstico y la evolución también son graves, llegando a la muerte más de 80% de los casos en un tiempo promedio de cinco a 30 días. (Arenas, 2011)

La mucormicosis pulmonar por lo regular es primaria, y raras veces secundaria a casos rinocerebrales. Se inicia por inhalación de esporas del ambiente; es por eso que la enfermedad puede ser nosocomial; el hongo invade las paredes bronquiales y tejido peribronquial, provocando trombosis e infarto pulmonar. En general, el padecimiento se presenta como bronquitis o neumonía inespecífica. La sintomatología más común es fiebre moderada, tos con expectoración, hemoptisis, disnea y dolor torácico. A partir del foco pulmonar en raras ocasiones es posible que se disemine por vía hematógena a cerebro, intestino y piel. (Arenas, 2011)

Los agentes etiológicos aislados con más frecuencia son: *Mucor circinelloides*, así como algunas especies de *Rhizopus* y *Lichtheimia corymbifera* (antes *Absidia*). A los rayos X no se observan signos patognomónicos; la imagen radiológica sólo indica neumonía no específica e infarto. Se han reportado algunos “mucormicomias” (fungomas), o masas

fúngicas que ocupan antiguas cavernas tuberculosas, las cuales son casi indistinguibles de las que forman especies de *Aspergillus*, y presentan igualmente el signo del halo en las radiografías y tomografías; sin embargo, las pruebas de glucanos y galactomananos son negativas. (Ver diagnóstico de aspergilosis.) (Arenas, 2011)

## 2) Diagnóstico de laboratorio

- Examen directo.

Se realiza a partir de exudados y secreciones nasales, esputo, lavados bronquiales y heces; incluso se puede hacer a partir de biopsias. La muestra se debe aclarar con hidróxido de potasio (KOH) al 10 a 20%. Al microscopio se observan numerosas hifas cenocíticas (no tabicadas), hialinas, dicotómicas (bifurcadas), de aproximados 5  $\mu\text{m}$  de ancho por 20-50  $\mu\text{m}$  de largo; en los casos graves se llegan a observar gran cantidad de hifas, formando micelio abundante. Estas imágenes se consideran patognomónicas. (Bonifaz, 2014)

- Cultivos.

Son de menor importancia, porque los hongos mucorales suelen ser flora habitual de vías respiratorias; además son contaminantes muy frecuentes. El interés de realizarlos es para corroborar el diagnóstico e investigar el agente etiológico; los cultivos siempre deben hacerse en repetidas ocasiones, para evitar confusiones. Los medios de cultivo más empleados son Sabouraud dextrosa agar, extracto de levadura agar y papa dextrosa agar; nunca se deben sembrar en medios de Sabouraud más antibióticos, porque son inhibidos por la cicloheximida. El periodo de incubación es de 3 a 5 días a temperatura de 25-28°C. En general la mayoría de hongos mucorales dan colonias vellosas, algodonosas, blanco-grisáceas, que llenan los tubos o cajas de Petri. La identificación de éstos se lleva a cabo con base en criterios micromorfológicos y bioquímicos, los cuales se tratarán con posterioridad. (Bonifaz, 2014)

- Biopsias.

Son importantes sobre todo para los casos cutáneos y rinomaxilares. La imagen histopatológica es de reacción inflamatoria con la presencia de hifas gruesas, hialinas, cenocíticas y dicotómicas (que se resaltan perfectamente con tinciones de PAS, pero sobre todo con Grocott), edema, necrosis, acompañadas de cúmulos de polimorfonucleares, células plasmáticas y escasos eosinófilos; pero lo más característico es la capacidad de invadir vasos sanguíneos a nivel de las paredes (venas y arterias), lo

que genera los típicos fenómenos de trombosis e infartos; por tanto, se presenta invasión a casi todos los tejidos, incluso huesos, músculos y nervios. (Bonifaz, 2014)

- Pruebas inmunológicas.

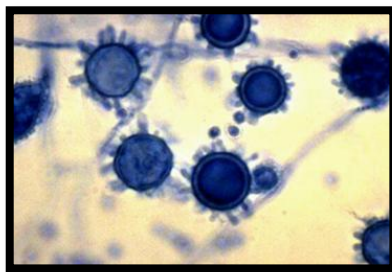
No hay procedimientos serológicos ni intradermoreacción para diagnosticar la mucormicosis, debido a que los hongos son muy ubicuos y cruzan inmunológicamente con otros hongos contaminantes y patógenos. Los extractos antigénicos se emplean sólo como cutirreacción (prueba al parche), para investigar hipersensibilidad inmediata en el caso de pacientes asmáticos o con rinitis (similar a *Aspergillus*); hay cálculos de que más de 50% de estos pacientes son positivos a antígenos (alergenos) extraídos de mucorales. (Bonifaz, 2014)

En la actualidad se han desarrollado pruebas de identificación de mucorales mediante técnicas de reacción en cadena de polimerasa (PCR), en especial fracciones 18S rDNA, específicamente de la región ITS (ITS1-5.8S-ITS2); otras técnicas utilizadas son: RFLP (restriction fragment length polymorphism) y RAPD (random amplified polymorphic DNA); éstas son útiles para diagnóstico en muestras de parafina (biopsias), permitiendo la diferenciación de los casos de aspergilosis y son fundamentales cuando no se logró aislar los agentes etiológicos. (Bonifaz, 2014)

#### **e. Histoplasmosis.**

Micosis profunda o sistémica causada por un hongo dimórfico denominado *Histoplasma capsulatum* var. *Capsulatum*, que afecta el sistema retículo endotelial. Por lo regular se inicia a nivel pulmonar y después puede diseminarse a diferentes órganos. (Gillermo, 2013)

#### **ILUSTRACIÓN 23: HISTOPLASMA CAPSULATUM.**



Fuente: Google/Imágenes/Hongo Mucorales.

## 1) Patogenia.

*Histoplasma capsulatum* por lo regular penetra por vía respiratoria; las esporas o conidios son transportados con facilidad y pueden atravesar bronquiolos llegando al alvéolo, donde generan un complejo primario similar al tuberculoso, es decir, constituido por linfangitis y adenopatías hiliares. La respuesta inmunitaria aparece en un término de 3 a 4 semanas; durante la primo infección es posible que se lleve a cabo una diseminación “silenciosa”, sobre todo a ganglios linfáticos y bazo. Una vez que se presenta el primo-contacto, la mayoría de los pacientes (95%) sana en forma espontánea y sólo mantienen respuesta inmunológica a la IDR; en pocas ocasiones se observan radiológicamente focos de calcificación en pulmones, bazo y ganglios linfáticos. (Arenas, 2011)

El agente etiológico se considera patógeno primario y aunque por años se ha estimado de gran virulencia, algunos estudios actuales demuestran que existe una enorme variabilidad entre las cepas. Taylor et al., asumen que existe un gran polimorfismo genético entre los diversos tipos de cepas, lo que se puede considerar como un complejo de especies genéticas, que dan diferencias en serotipos, virulencia, morfología y fisiología. Además de lo anterior, tres condiciones son básicas para el establecimiento de la enfermedad: tamaño del inóculo, virulencia de la cepa y condiciones inmunológicas del paciente. (Arenas, 2011)

Los factores de virulencia de *H. capsulatum* son: su capacidad de cambio morfológico y bioquímico (dimorfismo), en particular porque el microorganismo se hace intracelular estricto, lo que complica la respuesta de los sistemas de defensa inmunitario; termotolerancia, pared celular con  $\alpha$ -glucanos, ácido hidroxámico (formación de sideróforos), la producción de grupos sulfhidrilo, ureasa y melanina. (Arenas, 2011)

Aspectos clínicos. Hay muchas y muy diversas clasificaciones de la histoplasmosis; aquí se considera una fusión propuesta por González- Ochoa y Negróni. Los casos pulmonares en general se dividen de manera muy similar a la paracoccidiodomicosis, es decir, una fase aguda, que es más frecuente en niños y adultos jóvenes y una crónica, que se observa en pacientes de mayor edad. (Arenas, 2011)

## 2) Histoplasmosis primaria.

La mayoría de los casos (60-95%) son asintomáticos o subclínicos; sólo son detectables por la respuesta intradérmica al antígeno polisacárido (histoplasmina), y radiológicamente, debido a que algunos pacientes presentan focos pulmonares de

calcificación. El resto (5%) puede presentar sintomatología variable, que va de un estadio leve a uno moderado o grave. (Arenas, 2011)

- Leve.

Simula a una gripe banal, por lo que el ataque al estado general es mínimo; la sintomatología está caracterizada por fiebre moderada e irregular, cefalea, mialgias, astenia y adinamia. A los rayos X en muy contadas ocasiones se observan lesiones micronodulares. La IDR a la histoplasmina es casi siempre positiva débil y la serología negativa. Esta fase dura en promedio 15 días y, por lo incipiente del cuadro, casi siempre pasa inadvertida. (Arenas, 2011)

- Moderada.

La sintomatología aumenta, simulando una neumonía atípica; el cuadro respiratorio es más evidente, con presencia de tos, estertores y discreta disnea; el ataque al estado general viene acompañado por fiebre moderada y constante, cefalea, dolores musculares y óseos. A los rayos X se observa aumento de volumen de los ganglios hiliares. La intradermorreacción y la serología por lo regular son positivas. El tiempo promedio de esta fase es de un mes. Durante o con posterioridad al cuadro leve o moderado, es posible que aparezcan respuestas de hipersensibilidad inmunológica, similares a las que se presentan en la coccidioidomicosis y que pueden orientar en el diagnóstico; las más comunes son: eritema nudoso, eritema polimorfo y adenopatías; en 5% de los casos se reporta dolor articular y artritis simétrica, que por lo regular remite con el uso de antiinflamatorios no esteroideos. (Arenas, 2011)

- Grave.

Es bastante parecida a los casos de tuberculosis; se presenta como un cuadro muy agudo, caracterizado por abundante tos con expectoración mucoide, hemoptisis, marcada disnea; estertores crepitantes o sub crepitantes, sibilancias y ataque al estado general, caracterizado por astenia, cefalea intensa, fiebre aguda y diaforesis; algunos casos pueden presentar diarrea, que junto con la alta temperatura se confunde fácilmente con fiebre tifoidea. (Arenas, 2011)

Los casos fatales cursan por lo regular con cianosis, provocada por la insuficiencia respiratoria, y en estadios pre mortem se observan hepatomegalia y esplenomegalia. González-Ochoa enfatizó sobre la histoplasmosis primaria grave, como un padecimiento de alta mortalidad en México (25-30% de los casos); esto quizá se deba a

que la mayoría de los pacientes adquieren la enfermedad en túneles, minas y casas abandonadas, de manera que reciben inóculos masivos del hongo; ello genera incluso problemas de hipersensibilidad (alergias); a esta forma también se le conoce como enfermedad nodular difusa aguda. (Arenas, 2011)

A los rayos X se observan múltiples nódulos diseminados en ambos campos pulmonares, adenopatías hiliares, lesiones cavitarias y derrame pleural. El tiempo aproximado de duración del padecimiento es de 1 a 2 meses, aunque la convalecencia del paciente dura algunos meses más. Los focos de calcificación que resultan de esta fase pueden no formarse por completo, y en ocasiones el proceso tarda hasta cinco años; a partir de éstos, la enfermedad puede reactivarse y continuar; la diseminación se origina por procesos intrínsecos (otras enfermedades) o extrínsecos (corticoterapia). (Arenas, 2011)

Compromiso linfático. A veces la histoplasmosis se manifiesta como un crecimiento unilateral o bilateral de ganglios linfáticos hiliares y mediastínicos, sin evidencia radiológica de enfermedad parenquimatosa; esta forma es común en niños. Muchos pacientes son asintomáticos en la fase activa de la enfermedad, presentando calcificación y curación subsecuente; la compresión extrínseca de los ganglios crecidos sobre las vías aéreas puede provocar obstrucción y resultar en infección distal o atelectasia. La calcificación de los ganglios broncopulmonares puede provocar erosión de la luz bronquial, produciendo broncolitiasis con tos y hemoptisis. La tomografía y broncografía revelan calcificación bronquial. Cuando se involucra el mediastino puede causar las siguientes complicaciones: pericarditis, obstrucción esofágica, de la vena cava superior y de la arteria y venas pulmonares. (Arenas, 2011)

### 3) Diagnóstico de laboratorio

- Examen directo.

Es poco útil, debido a que las levaduras de *H. capsulatum*, var. *Capsulatum*, son muy pequeñas e intracelulares y por lo general pasan inadvertidas. (Bonifaz, 2014)

- Tinciones.

Son técnicas rápidas y más efectivas que el examen directo; se pueden realizar a partir del esputo, exudado de lesiones cutáneas, líquido cefalorraquídeo o de fragmentos de biopsia. Las muestras se dividen en dos partes para su observación y cultivo. Se realizan improntas o frotis, que se fijan al calor o con sustancias como PVP (polivinil pirrolidona) que se tiñen de preferencia con PAS, Giemsa, Grocott, Papanicolaou,

Gomori o Gridley. Al microscopio se observan levaduras intracelulares, en general dentro de polimorfonucleares y macrófagos; en ocasiones pueden estar libres; miden entre 1 y 2  $\mu\text{m}$  de diámetro; en muy contados casos se pueden presentar al doble o triple de tamaño (4-6  $\mu\text{m}$ ). Por lo regular las levaduras tienen un halo refringente que simula una cápsula, pero que corresponde al límite del citoplasma celular, de ahí su nombre. Cabe enfatizar que esta imagen se puede confundir con los amastigotes de *Leishmania* o bien con levaduras intracelulares de *Penicillium marneffeii*. (Bonifaz, 2014)

- Cultivos.

El material recolectado, como esputo, aspirado bronquial, exudados, etc., se siembra en medios de Sabouraud, Sabouraud con antibióticos y extracto de levadura agar. Se incuba a 28°C, y en un tiempo promedio de una a dos semanas se pueden obtener dos tipos de colonias: A y B. La primera corresponde a una cepa blanca (A de albina) y la segunda es café-pardo (B del inglés brown); ambas tienen un aspecto veloso, limitado, surcado y seco; en México predomina este último tipo de cepa. (Bonifaz, 2014)

#### **ILUSTRACIÓN 24: DESARROLLO DEL HISTOPLASMA EN ASD.**



**Fuente:** Fotografía perteneciente a Manolo Jason Ocaña Herrera

La micromorfología de las dos varía un poco; sin embargo, las cepas B presentan más los típicos macroconidios espiculados, también descritos como digitiformes, tuberculados o equinulados, con pared gruesa, similares a “rondanas de reloj” o “corcholatas abiertas”, además de microconidios sésiles o adheridos a la hifa, también llamados microaleurioconidios (frecuentes en cepas A). Es importante mencionar que existen dos hongos contaminantes comunes, los cuales llegan a producir conidios equinulados, como son *Sepedonium* sp. y *Chrysosporium* sp., por lo que hay que diferenciarlos de *H. capsulatum* mediante las pruebas de dimorfismo. Las características micológicas serán tratadas más adelante. *H. capsulatum* es un hongo dimórfico dependiente de temperatura y nutrientes; por tanto, al sembrar el material patológico en medios ricos como gelosa sangre, extracto de levadura o infusión cerebro-corazón (BHI), e incubarlos a 37°C, se generan colonias levaduriformes, pequeñas, blanco-

amarillentas, limitadas y bastante similares a las de *Staphylococcus epidermidis*. Para corroborar la etiología, sólo debe probarse el dimorfismo, resembrando estas colonias en los medios y condiciones antes citados. (Bonifaz, 2014)

Es importante señalar que los cultivos obtenidos de la fase filamentosa deben manejarse de manera similar a los de *C. immitis* y *C. posadasii*, es decir, deben trabajarse en campanas de bioseguridad nivel III, ya que estos medios reproducen las condiciones ecológicas de la forma infectante. (Bonifaz, 2014)

- Biopsias.

Son útiles para los casos cutáneos, mucocutáneos (boca, laringe, genitales) y ganglionares. La imagen histológica que se observa en un inicio es la de una reacción inflamatoria con numerosos polimorfonucleares, macrófagos y células dendríticas, que contienen gran cantidad de levaduras intracelulares de *H. capsulatum*; más tarde se pueden presentar granulomas de células epitelioides y gigantes con zonas de necrosis. Esta imagen también se llega a encontrar en otras localizaciones como pulmón, bazo e intestino. Para resaltar las estructuras fúngicas se recomienda realizar tinciones de Giemsa, PAS o Grocott. Necropsia. Muchos casos de histoplasmosis progresiva son diagnosticados post mortem; en las autopsias se observa aumento de volumen del bazo e hígado, donde se ven focos necróticos, granulomas supurativos y el hongo diseminado en todo tipo de células retículo endoteliales; se pueden ver también datos de endocarditis y numerosas úlceras a nivel de intestinos, boca, laringe, etcétera. (Bonifaz, 2014)

- Pruebas inmunológicas.

El comportamiento inmunológico de la histoplasmosis es bastante similar al de la coccidioidomicosis, de manera que el criterio con que se seleccionan e interpretan las pruebas inmunológicas es casi igual. Se han extraído dos tipos de antígenos, ambos compuestos por estructuras polisacáridas. Se obtienen, uno de la fase micelial del hongo (M) y otro de la levaduriforme (L); los dos se utilizan de manera rutinaria, siendo un poco superior el antígeno L. Las pruebas más empleadas con fines diagnósticos son: (Bonifaz, 2014)

IDR a la histoplasmina. Sólo tiene valor de primo-contacto y nos demuestra hipersensibilidad retardada. Se aplica intradérmicamente una décima del antígeno (dilución 1:100) y se lee a las 48 horas; es positiva cuando hay más de 5 mm de induración y eritema. Esta prueba puede ser positiva de 4 a 8 semanas después de la



infección, y sólo en ocasiones se obtiene un resultado negativo durante la enfermedad activa. (Bonifaz, 2014)

Serología. Se puede practicar cualquiera de las técnicas para valoración de precipitinas y aglutininas; su positividad, de acuerdo con la evolución del padecimiento, es similar a la de la coccidioidomicosis. Las dos pruebas más empleadas son la inmunodifusión en gel (ID) y la de fijación del complemento. La primera da buenos resultados, además de que es una técnica sencilla, rápida y de bajo costo (recomendada por la Organización Mundial de la Salud [OMS]); en esta prueba es posible obtener dos bandas: la “m”, que indica fase temprana o de memoria y la “h” (próxima al suero), que indica infección activa. La segunda prueba, la fijación de complemento, tiene valor diagnóstico y pronóstico. (Bonifaz, 2014)

Además de éstas, se emplean también inmunofluorescencia directa e indirecta, con excelentes resultados; sin embargo, el alto costo es un impedimento para la mayoría de los laboratorios. Cabe citar que serológicamente se han reportado algunos cruces inmunológicos con sueros de pacientes con coccidioidomicosis, blastomicosis y esporotricosis; este hecho es muy significativo por la similitud clínica de estas enfermedades con la histoplasmosis. La identificación de exoantígenos es otra prueba de gran utilidad para la identificación de cepas. La técnica consiste en agregarle a la cepa sospechosa 25-30 ml de BHI; posterior a una incubación en agitación de 3-5 días, se retiran 15 ml y se les agrega timerosal (1%), para inactivar al hongo. La solución debe concentrarse mediante centrifugación; después ésta se procesa en un método de ID en gel, para detectar bandas de antígenos, en especial la banda “h”. (Bonifaz, 2014)

Antígeno circulante. Es de gran utilidad la detección del antígeno de *H. capsulatum*; las técnicas que mejores resultados dan son: inmunoenzimáticas y radioinmunoenzimáticas; estas últimas tienen mayor sensibilidad en orina (95%) que en suero (86%). (Bonifaz, 2014)

Pruebas de biología molecular. En la actualidad se han incorporado pruebas de reacción en cadena de polimerasa (PCR); las dos más empleadas son la RAPD-PCR y la PCR-anidada; son muy específicas y útiles para la identificación tanto de muestras biológicas como para cepas; las sondas amplificadas más empleadas son de los fragmentos de genes específicos: 111 y 279 pb del gen AgM, con las cuales se ha obtenido una sensibilidad de 96% y especificidad de 97% (Ibarra-Camau et al.). La interpretación de las pruebas inmunológicas determina el avance del padecimiento, de manera que títulos altos de fijación de complemento ( $> 1:32$ ) e IDR negativa o débil, indican mal pronóstico. (Bonifaz, 2014)

#### **f. Blastomycosis.**

Micosis de curso subagudo o crónico causada por un hongo dimórfico denominado *Blastomyces dermatitidis*, caracterizada por la formación de lesiones granulomatosas y supurativas en pulmones, piel y huesos. (Gillermo, 2013)

##### 1) Patogenia.

Las esporas o conidios de *Blastomyces dermatitidis* penetran al organismo por vía respiratoria. Debido a la resistencia natural que tiene el huésped, especialmente regida por los macrófagos alveolares, neutrófilos y monocitos, se ha comprobado que los primeros inhiben la transformación del conidio a su forma levaduriforme, lo que prácticamente puede detener la infección; una vez formada la levadura, elabora una pequeña cápsula (inadvertida en las tinciones convencionales) que dificulta la ingesta y muerte después de la fagocitosis. La mayoría de veces el primo-contacto pasa inadvertido, porque no genera sintomatología y se reconoce sólo por medio de pruebas radiológicas, intradermorreacciones y serología. (Arenas, 2011)

Seguido a la inhalación de los conidios, éstos se desarrollan sobre todo en los pulmones a nivel de los lóbulos inferiores; se localizan en una etapa primaria en el alvéolo o pasan hacia el tejido intersticial, dando lugar a una reacción de polimorfonucleares. Suelen ocurrir cambios supurativos que semejan caseificación, sin serlo; después aparecen eosinófilos, células gigantes, linfocitos y fibroblastos; aquí el hongo se encuentra dentro de las células gigantes multinucleadas. La respuesta de inmunidad humoral no tiene un papel de importancia en la defensa contra esta enfermedad. (Arenas, 2011)

#### **ILUSTRACIÓN 25: RADIOGRAFÍA DE BLASTOMICOSIS PULMONAR.**



**Fuente:** Google/Imágenes/Infección pulmonar por *Blastomyces*.

Las lesiones bronquiales son comunes y llevan a la destrucción de la mucosa, con diseminación al parénquima pulmonar subyacente. (Arenas, 2011)

A partir del foco neumónico se puede extender hacia otras regiones del mismo pulmón y luego diseminarse vía hemolinfática a otros órganos, en especial piel y huesos. En raras ocasiones la enfermedad se inicia por vía cutánea, formando un complejo primario similar al de la esporotricosis, que llega a involucionar por sí solo o a dar paso a lesiones nódulo granulomatosas. Después de ocurrido el contacto con el hongo, la mayoría de los casos deja inmunidad a la reinfección. Los factores de virulencia de *B. dermatitidis* son su capacidad de transformación bioquímica y morfológica (dimorfismo), la producción de melanina, ureasa, enzimas proteolíticas y moléculas de adhesión (adhesinas), en especial la WI-1. (Arenas, 2011)

## 2) Blastomycosis pulmonar.

Igual que la tuberculosis y otras enfermedades micóticas pulmonares, la mayoría de casos son subclínicos o asintomáticos; sólo 1 a 5% presenta manifestaciones clínicas, que pueden ser desde banales hasta graves, según el estado inmunitario del paciente; por lo general se presentan de dos formas: aguda y crónica. (Arenas, 2011)

Es común que la blastomycosis dé lugar a una infección clínicamente no manifiesta o semejante a una neumonía subaguda con fiebre leve, disnea, tos y esputo purulento o hemoptoico. El dolor torácico y la afección pleural (rara vez derrame), suelen presentarse posteriormente. Es poco frecuente que la afección pulmonar ocurra en forma aislada, en general es parte de la enfermedad sistémica. (Arenas, 2011)

La radiografía de tórax muestra opacidades bronconeumónicas, crecimiento de ganglios hiliares y en ocasiones un infiltrado miliar. En enfermedad avanzada, se presenta radiopacidad masiva y, posteriormente, cavitaciones. Es común que coexista con tuberculosis. (Arenas, 2011)

En cuanto a las lesiones pulmonares, éstas varían en extensión, desde nódulos granulomatosos pequeños hasta áreas extensas de necrosis que contienen abscesos múltiples e involucran áreas extensas del parénquima pulmonar. Otras lesiones se presentan como masas densas, fibrocasosas, que ocupan parte o la totalidad de un lóbulo. Las lesiones pequeñas pueden, en contados casos, calcificarse y cavitarse. En un estadio temprano de la infección, los ganglios regionales crecen y son reemplazados por una cantidad variable de tejido fibrocasoso. La forma más aguda de la enfermedad pulmonar suele ser fatal dentro de la segunda o tercera semana desde el inicio de los síntomas. En dichos casos, los pulmones muestran áreas extensas de consolidación, pálidas, que afectan varios lóbulos. En la forma crónica, las pequeñas lesiones pulmonares se calcifican, mientras que en algunos casos invaden la pleura y tiempo después la pared torácica. (Arenas, 2011)

En un porcentaje bajo puede manifestarse en forma miliar o bien generar diseminación endobronquial. Debido a las manifestaciones clínicas y la formación de cavidades, llega a confundirse con tuberculosis o coccidioidomicosis. Por lo general la blastomicosis se disemina por extensión, o bien por vía linfática (fase temprana) a partir de los ganglios linfáticos regionales, y afecta con gran predilección piel, huesos y vísceras. (Arenas, 2011)

### 3) Diagnóstico de laboratorio.

- Toma de muestras.

Según la variedad clínica se maneja esputo, lavado bronquial, pus, exudado óseo, líquido sinovial, orina, líquido cefalorraquídeo, biopsias y aspirado de médula ósea. (Bonifaz, 2014)

- Examen directo y citopatología.

El material recolectado se coloca entre portaobjetos y cubreobjetos con una gota de hidróxido de potasio (KOH) al 10% o solución de Lugol. Al microscopio se observan blastoconidios, monogemantes, de pared gruesa y refringente, que miden entre 8 y 15  $\mu\text{m}$  de diámetro. La característica de estas estructuras radica en que la célula hija es casi del mismo tamaño que la madre y las divide un tabique de base gruesa y ancha; esta imagen se ha comparado a la de una “huella de zapato”. En ocasiones se pueden encontrar levaduras más pequeñas, entre 2 y 5  $\mu\text{m}$ , que pueden confundirse con las de *Histoplasma capsulatum*, y más grandes, entre 20 y 30  $\mu\text{m}$ , que se confunden con esférulas inmaduras de *Coccidioides* spp. Los exámenes en fresco se pueden hacer con blanco de calcoflúor o fluorocromo, que resaltan la quitina de la pared celular del hongo; ésta es una técnica muy útil, pero se y diseminados es fácil encontrar muchas levaduras, no así en los crónicos, donde disminuyen en forma importante. (Bonifaz, 2014)

- Cultivos.

Cuando se siembra la muestra en los medios ordinarios de Sabouraud dextrosa agar, papa-dextrosa agar y Sabouraud con antibióticos agar incubados a 28°C, se forman colonias filamentosas que se desarrollan con lentitud en un lapso de 1 a 2 semanas, en el caso de muchos microorganismos, y hasta seis semanas cuando hay pocos (casos crónicos). Las colonias son blanco-vellosas; posteriormente se pueden tornar oscuras y una de sus características principales es que presentan coremium o asociación de hifas

aéreas. Debido a que *B. dermatitidis* es un hongo dimórfico-térmico, no se requiere sembrar en medios ricos; en los previamente citados, se incubó entre 35 y 37°C, lo que da colonias levaduriformes entre 15 y 30 días. Las características micológicas serán tratadas más adelante. (Bonifaz, 2014)

#### **ILUSTRACIÓN 26: BLASTOMYCETES EN CRECIMIENTO EN ASD.**



**Fuente:** Google/Imágenes/Blastomyces en cultivo.

- **Biopsias.**

Son de gran utilidad para los casos cutáneos; los elementos fúngicos (células monogemantes) se observan con tinciones rutinarias de hematoxilina y eosina, pero se resaltan más con PAS y Grocott. La imagen histológica demuestra una epidermis con acantosis moderada e irregular o que incluso forma hiperplasia pseudoepiteliomatosa; en dermis se ven granulomas compuestos por células gigantes multinucleadas, epitelioides y linfocitos; en el centro de esta imagen se encuentran las levaduras monogemantes. Debido a que *B. dermatitidis* se puede confundir con otros microorganismos, algunas tinciones especiales ayudan a diferenciarlo de otras estructuras micóticas; por ejemplo, el mucicarmín de Mayer tiñe la cápsula de *C. neoformans*; por el contrario, azul alcian (pH 2.5) y rojo Congo tiñen a *B. dermatitidis* y no a las esférulas de *Coccidioides* spp., ni a levaduras de *H. capsulatum* respectivamente. (Bonifaz, 2014)

- **Pruebas inmunológicas.**

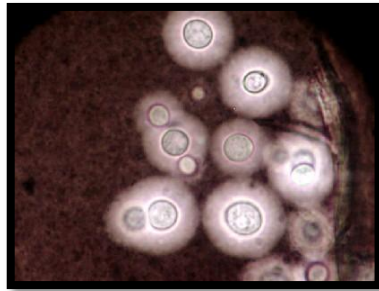
El empleo de antígeno intradérmico (blastomicina) es una prueba útil sólo en 30 a 40% de los casos y no existe en forma comercial, además de que se han reportado algunos cruces inmunológicos. La serología es útil para el diagnóstico y pronóstico del padecimiento cuando se correlaciona con los datos clínicos y micológicos. Las pruebas más utilizadas son la fijación de complemento y, sobre todo, la inmunodifusión en gel; esta última, con el uso de exoantígenos, da información sugestiva y rápida. (Bonifaz, 2014)

En la actualidad la valoración de PCR es uno de los métodos más eficientes y precisos para detectar e identificar a *B. dermatitidis* a partir de muestras biológicas para diagnóstico, de cepas aisladas y en el medio ambiente. Se utilizan dos primers o sondas de las regiones ITS1, ITS4 y D1-D2 (fragmento r26S). (Bonifaz, 2014)

#### **g. Criptococosis.**

Es una micosis de curso subagudo o crónico, causada por levaduras patógenas oportunistas denominadas *Cryptococcus neoformans* y *Cryptococcus gattii*; se caracteriza por afectar inicialmente pulmones, y después diseminarse a piel y vísceras, con una clara predilección hacia el sistema nervioso central (SNC). (Gillermo, 2013)

#### **ILUSTRACIÓN 27: C. NEOFORMANS DE LCR EN TINTA CHINA.**



**Fuente:** Google/Imágenes/Criptococos en tinta china.

##### **1) Criptococosis pulmonar.**

La criptococosis pulmonar es una entidad clínica que por lo regular (95%) cursa de manera asintomática o subclínica, y sólo se puede detectar mediante correlación de cambios radiológicos sugestivos y serología, a través de la detección de anticuerpos por inmunofluorescencia indirecta (IFA). Los pocos casos sintomáticos se manifiestan desde estadios leves hasta graves, según el estado inmune del paciente. La enfermedad casi siempre se localiza de manera bilateral confinada al lóbulo superior; sin embargo, hay casos unilaterales. La sintomatología de la criptococosis leve simula un cuadro gripal, acompañado de tos, fiebre y discreto dolor pleural; no obstante, cuando el proceso se intensifica, la fiebre es más constante, hay pérdida de peso, astenia, adinamia y el paciente presenta tos con esputo mucoso o hemoptoico. A la exploración física se detectan alteraciones en el murmullo vesicular y estertores inconstantes. Es importante mencionar que cuando la enfermedad genera focos regulares, simula una neumonía por bacterias gramnegativas y, en los casos graves, se confunde con la tuberculosis miliar. Pocas veces se observa la formación de criptococomas. (Arenas, 2011)

Las radiografías y tomografías demuestran una variedad de imágenes; por ejemplo, infiltrado que semeja tuberculosis; lesiones sólidas que simulan neoplasias o abscesos pulmonares; cuando el proceso es crónico se puede observar un moteado miliar difuso. (Arenas, 2011)

La criptococosis, a diferencia de la tuberculosis y otras enfermedades micóticas, no forma linfadenopatías hiliares y en general no afecta el mediastino. Simha et al., reportaron un caso de criptococoma que se presentó como una masa mediastínica, el cual progresó hasta ocupar las vías aéreas y grandes vasos con pronóstico fatal; recientemente hemos comunicado un par de casos similares. Se debe enfatizar que la mayoría de los reportes de casos pulmonares son ocasionados por *C. gattii*, y se pueden presentar en pacientes inmunocompetentes, ocasionando también más criptococomas tanto en pulmón como en cerebro. (Arenas, 2011)

## 2) Diagnóstico de laboratorio.

- Toma de muestra.

Depende del tipo de criptococosis, por lo que se pueden manejar esputo, lavado bronquial, LCR, exudados, biopsias, etcétera. La mayoría de las criptococosis que se diagnostican son meníngeas; las condiciones del LCR son muy específicas; en un inicio es un fluido casi normal, pero en casos crónicos sus características cambian; éstas se mencionan en el siguiente cuadro. (Bonifaz, 2014)

**TABLA 6: CARACTERÍSTICAS DEL LCR CON CRIPTOCOCOSIS CRÓNICA.**

<b>Características del LCR</b>	<b>Parámetros</b>
Turbidez	Presente
Hipogluorraquia	Alrededor de 10 mg glucosa/100 ml
Hiperproteíorraquia	Entre 50-600 mg proteínas/100 ml
Aumento de densidad	Entre 1 006-1 800 unidades
Aumento de celularidad	Aproximadamente 800 células/ml

Fuente: Micología Médica Clínica – Capítulo 24 Criptococosis – Características de LCR con C.N.

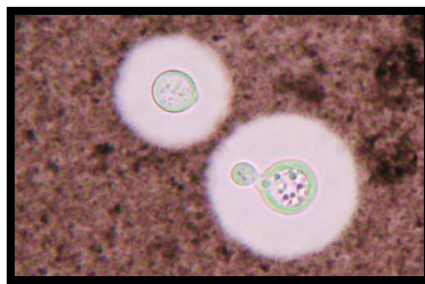
- Examen directo y tinciones.

El examen directo es de poca utilidad porque mediante esta técnica la cápsula no es visible debido a que es altamente hidrofílica y tiene similar índice de refracción, por lo que no se observa con exámenes en fresco y tinciones habituales. Llegan a confundirse fácilmente las levaduras de *Cryptococcus* sp. con *Candida* sp. u otros hongos levaduriformes. Examen directo con tinta china. Es la forma más sencilla de hacer el

diagnóstico; consiste en poner una gota del fluido (LCR, suero, orina) previamente centrifugado, más una gota de tinta china entre portaobjetos y cubreobjetos. El objetivo es resaltar la cápsula del microorganismo, así como el cuerpo de la levadura; es importante buscar levaduras gemantes. Esta técnica es sencilla y rápida; sin embargo, puede generar falsos positivos con polimorfonucleares, que en ocasiones se observan como levaduras capsuladas y también con micelas lipídicas (grasa) que contengan los portaobjetos. Es importante resaltar que en ocasiones se presentan casos con un discreto halo capsular, o bien sin éste (cepas acapsulares); se sabe que cuando el fluido (LCR, suero) tiene alta concentración de CO<sub>2</sub>, disminución de hierro y medio alcalino, facilita el incremento de la cápsula; por tanto, en cepas con poca o nula cápsula, se requiere de aislamiento e identificación mediante pruebas bioquímicas y fisiológicas. En promedio, en 5-10% de los casos se observan pseudohifas similares a las de *Candida* sp.; sin embargo, éstas también presentan un halo capsular. (Bonifaz, 2014)

Frotis. A partir de las muestras (LCR, esputo, orina) se realiza un frotis; se fija al calor y se agrega extendiendo una gota de tinta china (tinta india) o nigrosina; por refringencia con el microscopio se pueden observar de manera sencilla el cuerpo de la levadura y el halo de la cápsula. En nuestra experiencia, si a esta preparación se añade previamente una gota de fucsina básica (de Ziehl-Neelsen) por un minuto, los resultados son buenos; el cuerpo de la levadura obtiene un color rojo-rosa, rodeado por el halo blanco de la cápsula y el fondo de la preparación en negro. Algunos autores reportan excelentes resultados con tinción de mucicarmín de Mayer, colorante que tiñe la cápsula en fracciones. Son también útiles el Papanicolaou y el hierro coloidal (azul). (Bonifaz, 2014)

#### **ILUSTRACIÓN 28: EXAMEN DIRECTO CON TINTA CHINA (40X-100X)**



Fuente: Micología Médica Clínica – Capítulo 24 Criptococosis – LCR con C.N. en tinta china.

- Cultivos.

Los medios de cultivo más útiles son Sabouraud, extracto de levadura y BHI agar; nunca debe sembrarse en Sabouraud con antibióticos (micobiótico o micosel), porque la cicloheximida (actidione) inhibe a *C. neoformans* y *C. gattii*. El desarrollo se obtiene de



2 a 3 días a temperatura ambiente o a 37°C. Las colonias son limitadas, mucoides, convexas, de color blanco amarillento y dan un aspecto de “leche condensada”; raras veces toman un color rosa pálido. Al microscopio se observan levaduras de aproximados 5 a 10  $\mu\text{m}$  de diámetro con blastoconidios de la mitad de su tamaño; ambas, con todo y la cápsula, llegan a medir hasta 20  $\mu\text{m}$  de diámetro. (Bonifaz, 2014)

Un medio de cultivo selectivo para *C. neoformans* y *C. gattii* es el de Staib, que tiene dihidroxifenilalanina (DOPA), metabolito contenido también por las semillas de “niger” o “alpiste negro” (*Guizotia abyssinica*); en ambos medios el microorganismo genera colonias con pigmentos café-marrón, que se distinguen de otros géneros y especies. Las características micológicas y fisiológicas serán tratadas más adelante. Cuando se tienen cepas con pequeñas cápsulas, es posible hacer una inducción de amplificación o ensanchamiento, al enriquecer la atmósfera de incubación del medio de cultivo con 5% de CO<sub>2</sub>, mientras que la adición de NaCl produce reducción capsular. (Bonifaz, 2014)

- Biopsias.

Son útiles sobre todo para los casos cutáneos, donde se presenta por lo regular una reacción inflamatoria crónica constituida por abundantes células gigantes, linfocitos y eosinófilos. Las levaduras se distinguen con facilidad con tinciones de hematoxilina y eosina, PAS o mucicarmín de Mayer. En las autopsias de casos de meningitis, desde el punto de vista macroscópico se reportan las leptomeninges gruesas y opacas, en especial en la cara ventral del cerebro y cerebelo; la superficie es viscosa y al tacto resbalosa; esto es por la consistencia mucoide de la cápsula del hongo. Una característica constante son las lesiones perivasculares en el parénquima cerebral, descritas como “burbujas de jabón” y que corresponden a las levaduras que se encuentran en forma de colonias alrededor de los vasos sanguíneos. Al microscopio se puede observar en algunos casos infiltrado inflamatorio, y cuando la meningitis es ocasionada por *C. gattii*, es más fácil encontrar criptococomas. (Bonifaz, 2014)

- Pruebas inmunológicas.

Se han probado muchas y muy diversas, pero ninguna con resultados satisfactorios en su totalidad. La prueba más útil para el diagnóstico es la determinación del antígeno criptocócico más frecuente en cápsula de *C. neoformans* y *C. gattii*, que es el glucorono-xilomanano (GXM) en LCR o suero; se hace por aglutinación directa de partículas de látex revestidas por anticuerpos anticápsula (DACAD). Esta última se puede realizar en casi todos los fluidos y tiene una sensibilidad muy alta (> 90%). Vale la pena mencionar que es factible la presencia de cruces inmunológicos con el factor reumatoide, el cual puede ser eliminado por quelación (EDTA) o con enzimas como

pronasa; también cruza con infecciones por *Trichosporon* spp. En la actualidad esta técnica se encuentra en forma monoclonal comercial (Pastorex®-Crypto Plus) y se puede usar de manera rutinaria para el diagnóstico, así como para monitoreo terapéutico (por titulación). (Bonifaz, 2014)

Otras técnicas de menor importancia son la detección de anticuerpos por inmunofluorescencia indirecta (IFA), ELISA y fijación de complemento. Cabe enfatizar que todas las técnicas inmunológicas llegan a generar falsos positivos y negativos, por lo que los resultados deben correlacionarse con los aspectos micológicos (cultivo y examen directo). El uso de antígenos capsulares como IDR no tiene valor diagnóstico ni epidemiológico (primocontacto), porque se han reportado diversos cruces inmunológicos. Hoy en día es importante la utilización de técnicas de PCR para la confirmación de algunos casos, así como para la tipificación de las variedades; su sensibilidad es mayor a 95%. Las técnicas que se han empleado para la identificación tanto diagnóstica como epidemiológica son: PCR-fingerprinting; RFLP (restriction fragmentlength polymorphism), ITS (intragenic sapcer sequencing) y más recientemente MLST (multilocus sequence typing). (Bonifaz, 2014)

Hemos observado algunos casos de criptococosis meníngea en pacientes con VIH-SIDA en fase C-3, donde *C. neoformans* no genera cápsula en LCR o es muy reducida, e incluso forma algunas estructuras de seudomicelio, pese a que la especie haya sido corroborada y se obtengan levaduras capsuladas de resiembra en los medios de cultivo y en LCR normal. (Bonifaz, 2014)

### **2.3.DEFINICIÓN DE TÉRMINOS BÁSICOS.**

**Alérgenos:** Un alérgeno es una sustancia que puede inducir una reacción de hipersensibilidad en personas susceptibles, que han estado en contacto previamente con el alérgeno.

**APACHE II:** Es el acrónimo en inglés de «Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II», es un sistema de clasificación de severidad o gravedad de enfermedades (Knaus et al., 1985), uno de varios sistemas de puntuación (scoring) usado en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI). Este es aplicado dentro de las 24 horas de admisión del paciente a una UCI: un valor entero de 0 a 71 es calculado basado en varias medidas; A mayores scores o puntuación, le corresponden enfermedades más severas y un mayor riesgo de muerte.

**ASD:** Agar Sabouraud Dextrosa.

**Aspergilomas:** (Aspergiloma) colonización por el *Aspergillus* de cavidades pulmonares abiertas, de la cavidad nasal, los senos paranasales y los conductos auditivos externos.

**Auxonograma:** Los procedimientos de estudio de asimilación de sustancias.

**Blastoconidia:** Conidio holoblástico que se produce en forma solitaria, sincronógena o en cadenas.

**Candidiasis diseminada:** Infección producida por el género *Cándida* que se expande a diversos órganos.

**Cápsula:** Envoltura hialina y gelatinosa que rodea a una célula, formada generalmente de polisacáridos.

**Cavitarias:** Relacionado con una caverna pulmonar. Signos cavitarios (Jaccoud). Signos físicos que revelan la existencia de una caverna. Soplo cavitario: soplo cavernoso.

**Clamidoconidio:** Conidio tálico, redondo de pared gruesa y de gran tamaño, producido por modificación de una célula hifal preexistente, considerada de reproducción o de resistencia. También se le denomina como clamidospora.

**Conidio:** Propágulo originado por un proceso de reproducción asexual.

**Dimórfico:** Que presenta dos formas diferentes (levadura y filamento) en su ciclo de vida.

**Epifora:** Lagrimeo abundante y constante debido a una obstrucción de los canales lagrimales como consecuencia de una inflamación o una enfermedad.

**Fibrocasosas:** Alguna patología con degeneración fibrosa y caseosa.

**Focomelia:** Es una enfermedad que se manifiesta por una malformación de origen teratogénico consistente en la ausencia de elementos óseos y musculares en el miembro superior o inferior, quedando reducido a un muñón o prominencia que se implanta a nivel del hombro o de la cintura y que asemeja las aletas de la foca. Puede afectar a un solo miembro o a varios.

**Hematología:** Especialidad de la medicina que se dedica al diagnóstico y tratamiento de las enfermedades de la sangre y los órganos relacionados, como: la médula ósea, los ganglios linfáticos, el bazo, entre otros.

**Hepatocarcinoma:** El carcinoma hepatocelular o hepatocarcinoma es un cáncer del hígado que constituye el 80-90% de los tumores hepáticos malignos primarios. Su incidencia es más frecuente en los hombres que en las mujeres, generalmente en personas entre los 50 y los 60 años de edad.

**Hepatotoxicidad:** La hepatotoxicidad, también llamada enfermedad hepática tóxica inducida por drogas, implica daño funcional o anatómico del hígado inducido por ingestión de compuestos químicos u orgánicos.

**Hifas:** Elemento estructural fundamental de los hongos, puede ser unicelular como las levaduras o pluricelular adoptando la forma de filamento septado o aseptado. El conjunto de hifas forma el micelio.

**Hongos filamentosos:** Hongos de aspecto algodonoso que en general se desarrollan como saprofitos.

**Leucoencefalopatía:** El término leucoencefalopatía es usado para las enfermedades similares a las leucodistrofías. Se aplica a cualquier enfermedad de la sustancia blanca del cerebro, independientemente de que su causa sea conocida o no.

**Levadura:** Hongo unicelular redondeado u ovoide que se reproduce sexual o asexualmente.

**Macroconidia:** El mayor de dos tipos de conidios producidos de la misma manera por el mismo hongo. Este conidio presenta un tamaño mayor de cinco micras y que generalmente tiene septos.

**Mielopatía:** Una mielopatía es una afección crónica de la médula espinal. Se puede considerar como un conjunto bien definido de síntomas que afectan específicamente a la médula espinal que pueden ser causados por diversos factores.

**Oncología:** Especialidad médica que se encarga del análisis y tratamiento de tumores, tanto benignos como malignos, es decir se encarga de detectar, combatir y controlar el cáncer. De origen griego, compuesto por los vocablos *onkos* (masa/tumor) y *logos* (tratado/estudio).

**Parahiliar:** Significa al lado del HILIO pulmonar. El hilio pulmonar es el sitio del pulmón por donde entran los bronquios (que llevan el aire) y los vasos sanguíneos (que llevan la sangre). Aquí tienes un dibujo del hilio (esa cosa azul donde dice Hiliun)

**Primers:** Es una cadena de ácido nucleico o de una molécula relacionada que sirve como punto de partida para la replicación del ADN. Es una secuencia corta de ácido nucleico que contiene un grupo 3'hidroxilo libre que forma pares de bases complementarios a una hebra molde y actúa como punto de inicio para la adición de nucleótidos con el fin de copiar la hebra molde.

**Profilaxis:** Conjunto de medidas que se toman para proteger o preservar de las enfermedades.

**SIDA:** Síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

**Sp:** Se emplea cuando de una especie sólo conocemos el género.

**Spp:** Cuando queremos referirnos a varias especies de un género.

**Tiflitis:** Proceso inflamatorio del ciego que puede tener múltiples causas, la más usual es la apendicitis, aunque también puede ser la amebiasis o salmonelosis, entre otras.

**Tubo germinativo:** Primordio hifal a partir de un conidio.

**VIH:** Se denomina virus de inmunodeficiencia humana a las abreviaturas “VIH”.

**Yatrógenos:** Apertura espontánea de estructuras de órganos cerradas durante una operación.

## **2.4.HIPÓTESIS Y VARIABLES.**

### *2.4.1. HIPÓTESIS.*

Hi: La flora micótica en secreción faríngea son determinantes en infecciones respiratorias en paciente inmunosuprimidos en el Hospital “Carlos Andrade Marín”.

### *2.4.2. VARIABLES.*

Variable independiente: Flora micótica en secreciones faríngeas.

Variable dependiente: Infecciones respiratorias en pacientes inmunodeprimidos.

## 2.5. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES.

**TABLA 7: OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES.**

VARIABLES	DEFINICIONES CONCEPTUALES	CATEGORÍAS	INDICADORES	TÉCNICAS E INSTRUMENTOS
Variable independiente  Flora micótica en secreciones faríngeas.	Los hongos forman parte del 40% de la flora habitual en la cavidad oral, pero en los pacientes inmunosuprimidos comienzan a proliferarse y colonizar nuevas áreas anatómicas, produciendo complicaciones futuras.	Saprophytes  Colonizantes	+Exámenes directos. +Cultivos. +Coloración +PCR +Inmunofluorescencia directa.	<b>Técnica:</b> Guía de observación. <b>Instrumentos:</b> +Sistema hospitalario AS400 (historias Clínicas). +Consentimiento informado del paciente. +Protocolo para el cultivo de hongos.
Variable Dependiente  Infecciones respiratorias en pacientes inmunosuprimidos	Infecciones causadas por hongos oportunistas como Cándida, Aspergillus, Mucorales, Histoplasma, Pneumocystis, Blastomyces y Cryptococcus.	Leve  Moderada  Severa	<b>Clínicos:</b> Fiebre Tos seca Disnea Dolor torácico Escalofríos <b>Radiografías</b>	<b>Técnica:</b> Guía de observación. <b>Instrumentos:</b> +Sistema hospitalario AS400 (historias Clínicas). +Consentimiento informado del paciente. +Protocolo para el cultivo de hongos.

Autor: Manolo Jason Ocaña Herrera.

## CAPÍTULO III

### 3. MARCO METODOLÓGICO.

#### 3.1.MÉTODO.

Resulta difícil escoger a los métodos lógicos para realizar una investigación, ya que muchos de ellos se complementan y relacionan entre sí. A mi consideración el método más completo es el método HIPOTÉTICO – DEDUCTIVO, ya que en él se plantea una hipótesis que se puede analizar inductiva o deductivamente y posteriormente comprobar mediante la experimentación, es decir que se busca que la parte teórica no pierda su sentido, por ello la teoría se relaciona después con la realidad.

Los métodos HISTÓRICO, SINTÉTICO y ANALÍTICO, se aplica en la indagación de la historia clínica para seleccionar al paciente, verificando sus datos, su estado y el área al que pertenece. Se aplicará el análisis en los resultados obtenidos.

##### 3.1.1. TIPO DE INVESTIGACIÓN.

La investigación de laboratorio, es aplicada ya que se pretende analizar y comprender los problemas que ocasionan los hongos oportunistas en los pacientes inmunosuprimidos del HCAM, se tomará en cuenta los antecedentes del paciente y el área de hospitalización al que pertenece.

Investigación bibliográfica que la realizamos a través de libros, documentos y sitios web, la misma que se encuentra sustentada en el marco teórico de este trabajo de investigación.

Se aplicará el estudio descriptivo, para todos los hechos observables en la investigación y el estudio explicativo en la relación entre la causa y el efecto en el paciente.

#### 3.2.POBLACIÓN Y MUESTRA.

##### 3.2.1. POBLACIÓN.

La población de estudio de este proyecto investigación es de 157 pacientes inmunosuprimidos de acuerdo a las diferentes áreas de servicio hospitalario como: oncohematología, UCI e infectología (pacientes con VIH/SIDA)

##### 3.2.2. MUESTRA.

Por ser una población manejable no se aplicó una fórmula para la obtención de la muestra y se investigó a toda la población.

Cabe mencionar que los pacientes seleccionados han presentado manifestaciones clínicas con respecto a una infección respiratoria.

### **3.3.TÉCNICAS E INSTRUMENTOS PARA LA RECOLECCIÓN DE DATOS.**

En este estudio investigativo las técnicas para la recolección es la observación.

Los instrumentos que se utilizan son: la guía de observación, la revisión de historias clínicas por medio del sistema hospitalario AS400, consentimiento al paciente (en el que deberán constar los datos), una hoja de información para que el paciente, y el protocolo para cultivo de hongos.

### **3.4.TÉCNICAS PARA EL PROCESO Y ANÁLISIS DE DATOS.**

**LA TABULACIÓN DE DATOS:** Consiste en presentar los datos estadísticos en forma de tablas y diagramas, obtenidos de los resultados y recolección de datos del paciente.

**MÉTODO DESCRIPTIVO:** En esta investigación se analizan los datos reunidos para descubrir la relación con las variables.



### 3.5. ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS.

#### 3.5.1. RESULTADOS OBTENIDOS EN MUESTRAS DE SECRECIÓN FARÍNGEA CON Y SIN PRESENCIAS DE HONGOS EN LAS DIFERENTES ÁREAS.

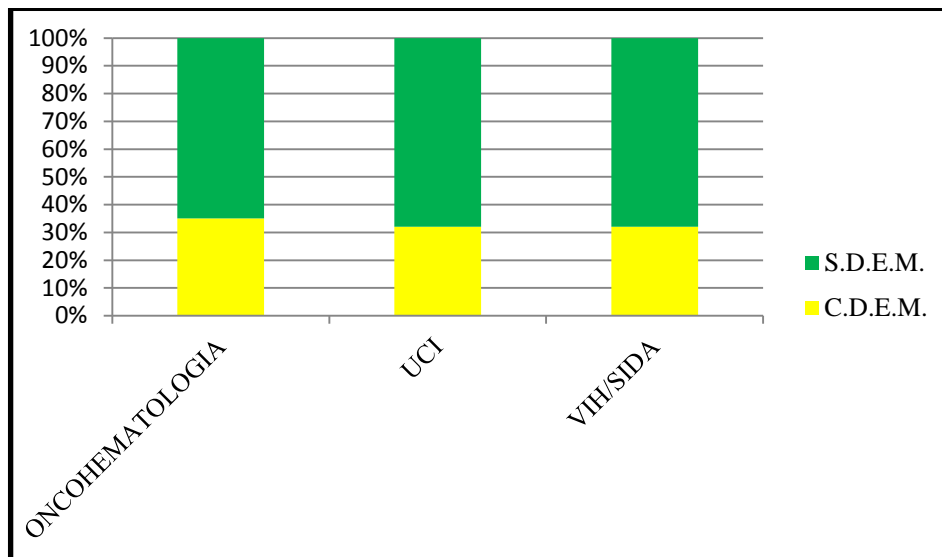
**TABLA 8: RESULTADOS OBTENIDOS EN LAS DIFERENTES ÁREAS.**

ÁREAS DE SERVICIO HOSPITALARIO						
MUESTRAS	ONCOH.	U.CI.	VIH/SIDA	ONCOH	U.C.I.	VIH/SIDA
	CANTIDAD			PORCENTAJE		
<b>POSITIVAS</b>	7	9	35	35%	32%	32%
<b>NEGATIVAS</b>	13	19	74	65%	68%	68%
<b>TOTAL</b>	20	28	109	100%	100%	100%

Fuente: Hospital "Carlos Andrade Marín"/ Unidad de Patología Clínica.

Autor: Manolo Jason Ocaña Herrera.

**ILUSTRACIÓN 29: RESULTADOS OBTENIDOS DE LAS MUESTRAS.**



Fuente: Hospital "Carlos Andrade Marín"/ Unidad de Patología Clínica.

Autor: Manolo Jason Ocaña Herrera.

**INTERPRETACIÓN:** Aproximadamente un tercio de los pacientes inmunodeprimidos con infecciones respiratorias presentaron desarrollo de estructuras levaduriformes en el cultivo y la otra parte no lo presentó. Los pacientes sin desarrollo o negativos en esta investigación, se debe a que sus infecciones son causadas por bacterias.

3.5.2. *TOTAL DE LAS MUESTRAS CON Y SIN DESARROLLO DE ESTRUCTURAS FÚNGICAS.*

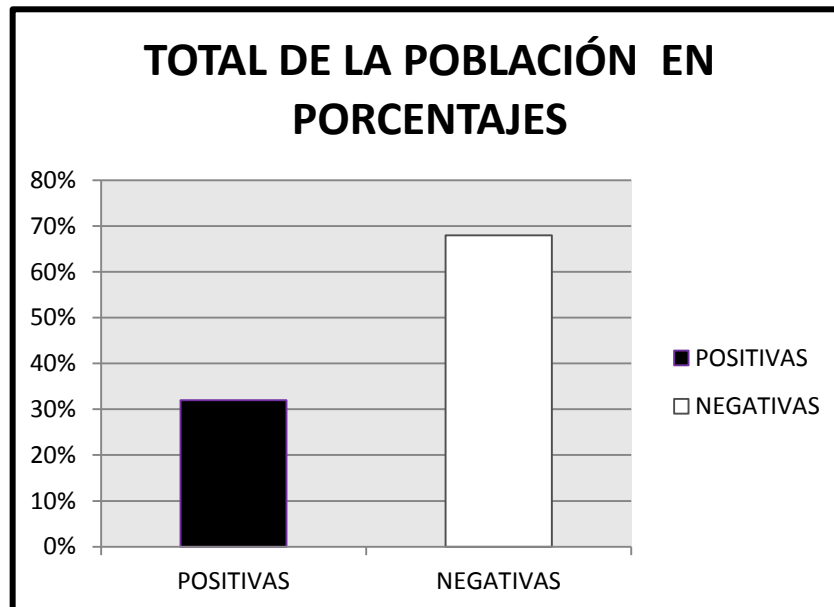
**TABLA 2 - 9: TOTAL DE MUESTRAS.**

TOTAL DE LA POBLACIÓN		
MUESTRAS	CANTIDADES	PORCENTAJES
POSITIVAS	51	32%
NEGATIVAS	106	68%
TOTAL	157	100%

Fuente: Hospital "Carlos Andrade Marín"/ Unidad de Patología Clínica.

Autor: Manolo Jason Ocaña Herrera.

**ILUSTRACIÓN 30: TOTAL DE MUESTRAS EN PORCENTAJES.**



Fuente: Hospital "Carlos Andrade Marín"/ Unidad de Patología Clínica.

Autor: Manolo Jason Ocaña Herrera.

**INTERPRETACIÓN:** El 32% de toda la población a la cual se les tomó la muestra de secreción faríngea, presentó desarrollo en el procesamiento. Pero según se pudo apreciar los pacientes positivos estuvieron con desarrollo de candidosis bucal, la misma que han colonizado en la faringe.

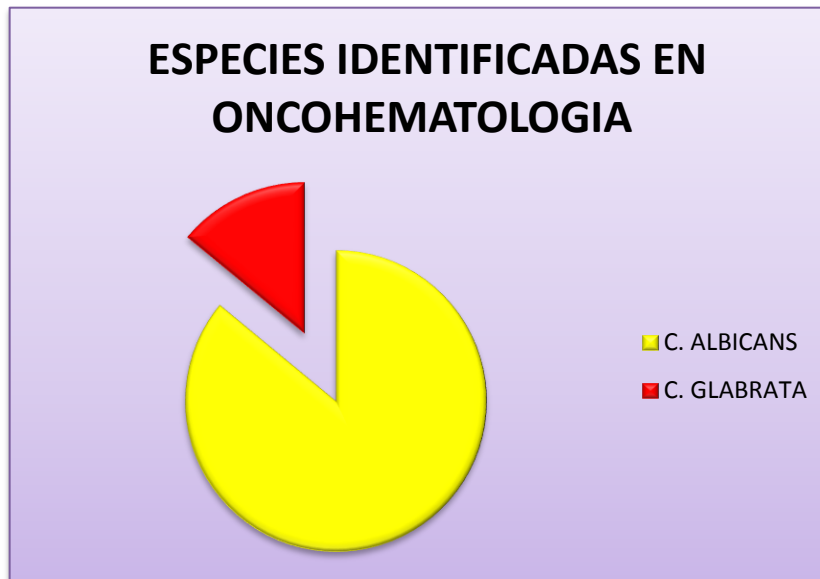
3.5.3. ESPECIES IDENTIFICADAS EN PACIENTES DE ONCOHEMATOLOGÍA.

**TABLA 3 - 10: ESPECIES IDENTIFICADAS EN ONCOHEMATOLOGÍA.**

ONCOHEMATOLOGIA		
ESPECIES	CANTIDAD	PORCENTAJE
C. ALBICANS	6	86%
C. GLABRATA	1	14%
<b>TOTAL MUESTRAS POSITIVAS</b>	<b>7</b>	<b>100%</b>

Fuente: Hospital "Carlos Andrade Marín"/ Unidad de Patología Clínica.  
Autor: Manolo Jason Ocaña Herrera.

**ILUSTRACIÓN 31: ESPECIES IDENTIFICADAS EN ONCOHEMATOLOGÍA.**



Fuente: Hospital "Carlos Andrade Marín"/ Unidad de Patología Clínica.  
Autor: Manolo Jason Ocaña Herrera.

**INTERPRETACIÓN:** La Cándida Albicans es la más frecuente en infecciones. Esta tiende a ser la principal colonizadora a nivel de faringe, seguida por la Cándida Glabrata, en los pacientes neutropénicos de oncohematología.

3.5.4. *ESPECIES IDENTIFICADAS EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS.*

**TABLA 4 - 11: ESPECIES IDENTIFICADAS EN UCI.**

UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS		
ESPECIES	CANTIDAD	PORCENTAJE
C. ALBICANS	5	56%
C. GLABRATA	2	22%
C. TROPICALIS	1	11%
C. PARAPSILOSIS	1	11%
TOTAL MUESTRAS POSITIVAS	9	100%

Fuente: Hospital "Carlos Andrade Marín"/ Unidad de Patología Clínica.

Autor: Manolo Jason Ocaña Herrera.

**ILUSTRACIÓN 32: ESPECIES IDENTIFICADAS DE UCI**



Fuente: Hospital "Carlos Andrade Marín"/ Unidad de Patología Clínica.

Autor: Manolo Jason Ocaña Herrera.

**INTERPRETACIÓN:** Podemos observar que la *Cándida Albicans* se encuentra como un predominante colonizador en la faringe, pero aquí hemos encontrado otras especies pertenecientes al mismo género como: la *Cándida Glabrata*, *Tropicalis* y *Parapsilosis*. Hay que tener en cuenta que la mayoría de los pacientes se encuentran en fase terminal, medicina intensiva y monitoreo constante de los signos vitales.

3.5.5. *ESPECIES IDENTIFICADAS EN LOS PACIENTES DE INFECTOLOGÍA "VIH-SIDA".*

**TABLA 5 - 12: ESPECIES IDENTIFICADAS EN PACIENTES CON VIH-SIDA. INFECTOLOGÍA "VIH - SIDA"**

ESPECIES	CANTIDAD	PORCENTAJE
C. ALBICANS	24	69%
C. GLABRATA	4	11%
C. TROPICALIS	4	11%
C. PARAPSILOSIS	1	3%
C. GUILLERMONDII	1	3%
RHODONTORULA	1	3%
TOTAL M POSITIVAS	35	100%

Fuente: Hospital "Carlos Andrade Marín"/ Unidad de Patología Clínica.

Autor: Manolo Jason Ocaña Herrera.

**ILUSTRACIÓN 33: ESPECIES IDENTIFICADAS EN PACIENTES CON VIH-SIDA**



Fuente: Hospital "Carlos Andrade Marín"/ Unidad de Patología Clínica.

Autor: Manolo Jason Ocaña Herrera.

**INTERPRETACIÓN:** Al igual que en los otros pacientes encontramos a la *Cándida Albicans* en mayor porcentaje y sus especies como; la *C. Glabrata*, *C. Tropicalis*, *C. Parapsilosis*, *C. Guilliermondii* y también se encontró una levadura de color rojo-rosa identificada como *Rhodotorula*, pertenece a la flora de la mucosa pero en este paciente se encuentra colonizando la faringe.

3.5.6. *ESPECIES ENCONTRADAS EN TODA LA INVESTIGACIÓN.*

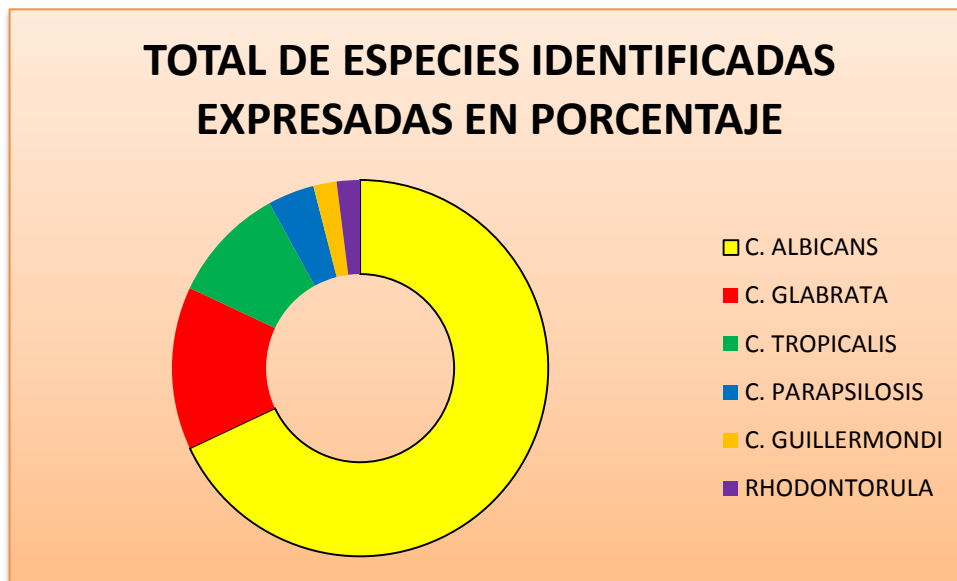
**TABLA 6 - 13: TODAS LAS ESPECIES IDENTIFICADAS EN LA INVESTIGACIÓN.**

TOTAL DE ESPECIES		
ESPECIES	CANTIDAD	PORCENTAJE
C. ALBICANS	35	68.6%
C. GLABRATA	7	13.7%
C. TROPICALIS	5	9.8%
C. PARAPSILOSIS	2	3.9%
C. GUILLERMONDI	1	2%
RHODONTORULA	1	2%
<b>TOTAL M POSITIVAS</b>	<b>51</b>	<b>100%</b>

Fuente: Hospital "Carlos Andrade Marín"/ Unidad de Patología Clínica.

Autor: Manolo Jason Ocaña Herrera.

**ILUSTRACIÓN 34: ESPECIES IDENTIFICADAS EN LA INVESTIGACION.**



Fuente: Hospital "Carlos Andrade Marín"/ Unidad de Patología Clínica.

Autor: Manolo Jason Ocaña Herrera.

**INTERPRETACIÓN:** La *cándida albicans* es la principal especie en causar infecciones oportunistas, en los últimos años se ha destacado al igual que en esta investigación y se la encuentra como la especie más colonizante en la faringe y seguidas por otras especies pertenecientes al género *cándida*.

### **3.6.COMPROBACIÓN DE HIPÓTESIS.**

Una vez analizado los cuadros estadísticos puedo afirmar que la hipótesis planteada es nula, ya que se determinó la existencia de flora micótica colonizante a nivel faríngeo en los pacientes inmunosuprimidos, como lo demuestro en la tabla 8 hasta la 13 y en el gráfico 29 hasta el 34, las mismas que se encuentran en el análisis e interpretación de resultados.

## CAPITULO IV

### 4. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.

#### 4.1.CONCLUSIONES.

- ❖ Este estudio de investigación se concluye con el hallazgo de estructuras levaduriformes micóticas, proliferativas de la cavidad oral y colonizantes en faringe, de los pacientes inmunosuprimidos.
- ❖ Las especies fúngicas encontradas en este estudio, en muestras de secreción faríngea son colonizantes y no determinantes de una infección respiratoria.
- ❖ Mediante el empleo del sistema hospitalario AS400, pude seleccionar a los pacientes que encontraban con la sintomatología correspondiente a infecciones respiratorias y con antecedentes de micosis.
- ❖ Al concluir con esta investigación, podemos observar que la *Candida albicans* es la más frecuente en infecciones respiratorias seguidas por especies del mismo género como la *glabrata*, *tropicalis*, *parapsilosis* y *guilliermondii*.
- ❖ El CHROMagar-Cándida en este proyecto investigativo fue tan solo utilizado para la *Candida albicans* y para las otras especies se utilizó microcultivo de levaduras según el método de Rivalier & Seytel, con el propósito de dar un reporte específico.
- ❖ Al concluir con este estudio en micología, solo se encontró agentes micóticos levaduriformes pertenecientes al género *Candida* y ninguna estructura filamentosa.

#### 4.2.RECOMENDACIONES.

- ❖ Recomiendo al personal de salud dar las indicaciones necesarias y concientizar al paciente de los posibles riesgos futuros, ya que la mayoría de ellos son reincidentes infecciosos.
- ❖ Aplicar este estudio en muestras de lavado bronquial, ya que son determinantes en infecciones respiratorias por hongos.
- ❖ El tratamiento oportuno y precoz a los pacientes con dichas infecciones, es de gran importancia para prevenir autoinfecciones y con ello una resistencia antifúngica.
- ❖ Recomiendo utilizar otros métodos de identificación como PCR, RAPD y la determinación de mananos, en el protocolo para hongos.
- ❖ De igual manera recomiendo leer sobre las actualizaciones que se dan en esta área clínica poco explorada, ya que es importante conocer hasta la flora micótica normal, colonizante y patógena, que se suelen dar especialmente en los pacientes con disfunción de sus sistema inmunitario y de defensa.



## BIBLIOGRAFÍA.

- "WHO", O. M. (Octubre de 2013). *ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD "WHO"*. Obtenido de [www.who.int:  
http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs360/es/](http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs360/es/)
- EUSALUD*. (19 de Abril de 2015). Recuperado el 7 de Julio de 2015, de [eusalud.uninet.edu:  
http://eusalud.uninet.edu/misapuntes/index.php/Infecciones\\_Orales#Micosis](http://eusalud.uninet.edu/misapuntes/index.php/Infecciones_Orales#Micosis)
- Arenas, R. (2011). *Micología Médica Ilustrada. Cuarta Edición*. México: Mc.Graw-Hill.
- BL Perlmutter M.D./Ph.D, J. G. (Abril de 2014). *FAMILYDOCTOR.ORG*. Obtenido de [Familydoctor.org:  
http://es.familydoctor.org/familydoctor/es/diseases-conditions/hiv-and-aids/causes-risk-factors.html](http://es.familydoctor.org/familydoctor/es/diseases-conditions/hiv-and-aids/causes-risk-factors.html)
- Bonifaz, A. (2014). *Micología Médica Básica. Cuarta Edición*. México: McGraw-Hill.
- C. Codina, M. T. (2010). *Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria*. Recuperado el 1 de Julio de 2015, de [Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria:  
www.sefh.es/bibliotecavirtual/fhtomo2/CAP21.pdf](http://www.sefh.es/bibliotecavirtual/fhtomo2/CAP21.pdf)
- Complejo Hospitalario Universitario de Albacete. (2010). *Complejo Hospitalario Universitario de Albacete*. Recuperado el 9 de Julio de 2015, de [Complejo Hospitalario Universitario de Albacete:  
www.chospab.es/area\\_medica/uci/archivos/IFI\\_criticos.ppt](http://www.chospab.es/area_medica/uci/archivos/IFI_criticos.ppt)
- Escuelamde Medicina. (s.f.). *Pontificia Universidad Católica de Chile*. Recuperado el 15 de Julio de 2015, de [Pontificia Universidad Católica de Chile:  
http://escuela.med.puc.cl/publ/Aparatorespiratorio/32Neumonias.html](http://escuela.med.puc.cl/publ/Aparatorespiratorio/32Neumonias.html)
- Gillermo, P. (2013). *MICROBIOLOGIA Y PARASITOLOGIA MEDICA*. ARGENTINA: MEDICA PANAMERICANA.
- Glockner. (2011). *Mycoses*. EEUU.
- I. Rubio, J. F. (2004). *Scielo*. (J. F. I. Rubio, Ed.) Recuperado el 04 de Julio de 2015, de [Scielo:](http://scielo.org)

[http://apps.elsevier.es/watermark/ctl\\_servlet?\\_f=10&pident\\_articulo=13155100&pident\\_usuario=0&pcontactid=&pident\\_revista=316&ty=70&accion=L&origen=zonadelectura&web=www.elsevier.es&lan=es&fichero=316v101n02a13155100pdf001.pdf](http://apps.elsevier.es/watermark/ctl_servlet?_f=10&pident_articulo=13155100&pident_usuario=0&pcontactid=&pident_revista=316&ty=70&accion=L&origen=zonadelectura&web=www.elsevier.es&lan=es&fichero=316v101n02a13155100pdf001.pdf)

J.L. Puerto, P. G.-M.-A. (Octubre de 2010). *Scielo*. Recuperado el 10 de Abril de 2015, de Scielo: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S0034-79732001000400001&script=sci\\_arttext](http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S0034-79732001000400001&script=sci_arttext)

United Nations. (2005). *La población, el desarrollo y el VIH/SIDA, con especial referencia a la pobreza*. United Nations Publications.

# ANEXOS

## **ANEXO N°1: MEDIO DE CULTIVO AGAR SABOURAUD DXTROSA (ASD).**

### **COMPOSICIÓN**

- Dextrosa: 40.0g.
- Pancreático recopilación de caseína: 5.0g.
- Péptica recopilación de tejidos de animales: 5.0g.
- Cloranfenicol: 50.0g.
- Agar: 15.0g.

### **MÉTODO DE PREPARACIÓN DEL MEDIO DE CULTIVO DESHIDRATADO:**

- Suspender 65g del medio de cultivo deshidratado en 1 litro de agua destilada o desionizada. Mi preparación es de 52g del medio en 800 de agua destilada.
- Calentar hasta ebullición y mezclar hasta disolver completamente.
- Traspasar a un Erlenmeyer o a una botella de vidrio, ambos limpios y estériles.
- Esterilizar en el autoclave a 121°C durante 15 minutos.
- Distribuir a las cajas Petri estériles a temperatura cachete.

### **CONSIDERACIONES:**

- Su pH final es de 5,6 +/- 0,2 a 25°C.
- Almacenar los medios preparados en 2-8°C.
- Guardar la botella que contiene el medio de cultivo, con la tapa bien cerrada y a 30.2°C. Proteger de la humedad y la luz.

## **ANEXO N°2: MODELO DEL CONCENTIMIENTO INFORMADO.**

El/la Sr./Sra. ...., de.....años de edad y con cédula de identidad n° ....., manifiesta que ha sido informado/a sobre los beneficios que podría suponer la toma de la muestra faríngea, necesaria para cubrir los objetivos del Proyecto de Investigación titulado: **“DETERMINACIÓN DE LA FLORA MICÓTICA ASOCIADA A INFECCIONES RESPIRATORIAS CON SECRECIONES FARÍNGEAS EN PACIENTES CON RIESGO ONCOHEMATOLÓGICO, UCI, VIH Y SIDA”**, con el fin de mejorar los resultados clínicos del paciente.

### **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: Manolo Ocaña, al celular 0986586693 o al convencional (02) 2457604

\_\_\_\_\_  
Firma y fecha del Paciente.

\_\_\_\_\_  
Nombre del Investigador.

\_\_\_\_\_  
Firma y fecha del Investigador.

### **RETRACCIÓN:**

\_\_\_\_\_  
Nombre del Paciente.

\_\_\_\_\_  
Firma y fecha del Paciente.

## **ANEXO N°3: MODELO ESCRITO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE.**

**“DETERMINACION DE LA FLORA MICÓTICA ASOCIADA A INFECCIONES RESPIRATORIAS CON SECRECIONES FARÍNGEAS EN PACIENTES CON RIEGO ONCOHEMATOLÓGICO, UCI, VIH Y SIDA EN EL HOSPITAL “CARLOS ANDRADE MARÍN” DURANTE EL PERÍODO DE ENERO A JUNIO DEL 2015”**

PATROCINADOR: Ninguno.

**Investigador principal:** Manolo Jason Ocaña Herrera.

**Contactos.**

**Celular:** 0986586693. **Teléfono:** 022 457 604. **Email:** [mao.crazy@hotmail.com](mailto:mao.crazy@hotmail.com)

Este formulario de consentimiento es sólo una parte del proceso de consentimiento informado. Debe darle una idea básica sobre que trata la investigación y lo que su participación implica. Por favor, tómese su tiempo para leer este formulario atentamente, y si usted siente que le gustaría obtener más información acerca de la investigación, por favor haga sus preguntas. Usted recibirá una copia de este formulario.

**Antecedentes:** Los pacientes con las defensas bajas en su organismo, son aquellos que tienen un padecimiento o disfunción en su sistema inmunitario, ya que una enfermedad ha disminuido sus defensas, además que reciben una gran variedad de tratamientos terapéuticos tales como un amplio uso y abuso de antibióticos, esteroides, trasplante de órganos, así como también la diabetes mellitus, drogadicción, quimioterapias, colocación de catéteres venosos (pequeños tubos para la medicación), síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), entre otras más. Por ende los hace más propensos a contraer una enfermedad fúngica invasora, afectando a la respiración, al aparato genitourinario o por intervención quirúrgica, ya que esta se aprovecha de su sistema inmunológico en mal funcionamiento. Cada día aumentan las infecciones oportunistas causadas por hongos afectando a diferentes zonas anatómicas o partes del cuerpo del paciente con las defensas bajas, dichos agentes micóticos potencialmente patógenos son: Candida, Aspergillus, Penicillium, Fusarium y Geotrichum. Hongos altamente virulentos como Cryptococcus neoformans, Coccidioides immitis, Histoplasma capsulatum, Blastomyces dermatitidis, Sporothrix schenckii y Paracoccidioides brasiliensis. Algunos de ellos son considerados como flora micótica normal del organismo pero también representan un problema en la interpretación del papel patógeno, por lo que es necesario establecer y reunir ciertos parámetros que van de

acuerdo con la sintomatología del paciente para definir su participación en la enfermedad.

**Procedimiento:** Después de su consentimiento y con autorización del Hospital “Carlos Andrade Marín”, procederé a realizarle la toma de muestra de secreción faríngea o secreción de garganta, la misma que durará al alrededor de 1 a 3 minutos, usted puede sentir un poco de malestar como: náuseas, una sensación de vómito y no habrá dolor alguno. Se le dará unas pequeñas instrucciones que son fundamentales para realizar una excelente toma de muestra y espero que las sepa acoger de la mejor manera posible. Para tomarle la muestra se utilizará un hisopo y un baja lenguas, ambos totalmente estériles, manejando todas las medidas de bioseguridad para evitar contaminaciones, posteriormente se realizará el inóculo o siembra de la muestra, en el medio de cultivo Agar Sabouraud Dextrosa (ASD), selectivo para el crecimiento de hongos, en el cual se demora de 24 a 48 horas la incubación de los mismo. Luego se procederá a la identificación del agente micótico, el mismo que posiblemente le pueda causar una enfermedad fúngica, si no se le da importancia alguna. Todo este procedimiento se llevara a cabo se en las instalaciones de la Unidad de Patología Clínica, laboratorio de Micología del Hospital “Carlos Andrade Marín”.

### **ILUSTRACIÓN 35: TOMA DE MUESTRA FARÍNGEA**



**Fuente:** Google/Imágenes/Tomando una secreción faríngea.

#### **¿Cuál es el propósito del estudio?**

Determinar la flora micótica asociada a una infección respiratoria, mediante el empleo de secreciones faríngeas en pacientes con las defensas en disfunción en su organismo.

#### **¿Cuánto tiempo estaré en el estudio?**

Tan solo de 1 a 3 minutos, es el tiempo en el cual se le realizará la toma de muestra.

### **¿Qué tendría que hacer?**

Si está de acuerdo y con previa autorización del HCAM realizaré la toma de muestra de secreción faríngea o secreción de garganta, de la siguiente manera: Va a tomar asiento poniéndose cómodo, después inclinará un poco su cabeza hacia atrás, tiene que abrir totalmente su boca y sacar la lengua. Posteriormente se tomará la muestra a nivel de garganta con un hisopo y un baja lenguas estériles y por último cerrar su boca. Para realizar que esta investigación sea válida no debe haberse realizado ninguna limpieza bucal. El encargado de tomar la muestra será en investigador, Manolo Ocaña.

### **¿Cuáles son los riesgos?**

Al participar en esta investigación debe quedar claro que usted como paciente no corre ningún tipo de riesgo, ya que el material a utilizar es totalmente estéril. Usted al momento de la toma de muestra de secreción faríngea puede experimentar una sensación de náuseas, una sensación de vómito o incluso toser.

### **¿Voy a tener algún beneficio directo?**

Si usted es partícipe en esta investigación contará con un beneficio directo, es de mucha importancia clínica ya que sus resultados obtenidos en esta investigación se entregarán a los profesionales de salud a cargo de los pacientes, para establecer procesos de diagnóstico y un tratamiento específico.

### **¿Tengo que participar?**

Su participación en esta investigación es totalmente voluntaria, usted puede elegir participar o como no hacerlo. Tanto si elige participar o no, continuarán contando con todos los servicios que recibe en este hospital y no cambiará en absolutamente nada.

### **¿Me pagaran por participar o tengo que pagar por algo?**

No se le pagará por participar y usted no tiene que pagar por participar en este estudio.

### **¿Mi registro se mantendrá en privado?**

La información que recojamos acerca de usted durante la investigación se mantendrá en confidencialidad, solo los investigadores tendrán acceso a verla. Todos los datos de identificación y documentos físicos serán destruidos después de un año o una vez concluida nuestra investigación.



## **ANEXO N°4: PROTOCOLO DE LA FASE PRE ANALÍTICA EN LA INVESTIGACIÓN.**

### **MATERIALES:**

- Cajas Petri con Agar Sabouraud (ASD) preparado.
- Demográfico.
- Hisopos estériles.
- Baja lenguas estériles.
- Guantes.
- Mascarilla.
- Esfero.
- Consentimiento.
- Hojas de información.
- Guardián de desechos corto-punzantes.
- Tacho de desechos comunes

### **FASE PRE ANALÍTICA.**

- Recibir atentamente al paciente.
- Entregar las hojas de información y la del consentimiento.
- Explicarle sobre el estudio que se le realizará.
- Se le pide al paciente que llene la hoja del consentimiento.
- Preparamos los materiales para realizar la toma de muestra faríngea.
- Le hacemos sentarse correctamente al paciente y que incline su cabeza hacia atrás.
- Necesitamos que habrá bien la boca y saque su lengua.
- Con el baja lenguas presionamos la lengua y con el hisopo tomamos la muestra.
- Se realiza en la caja Petri con ASD un inculo y rotulamos la caja.
- Desechamos el hisopo y el baja lenguas en el guardián de corto-punzantes y el papel de embalaje de los instrumentos mencionados en los desechos comunes.

## **ANEXO N°5: PROTOCOLO DE LA FASE ANALÍTICA EN LA INVESTIGACIÓN.**

### **MATERIALES:**

- Asa de platino.
- Placas porta objetos.
- Mechero.

**EQUIPOS:** Estufa y Microscopio.

**COLORANTES:** Tinción de Gram.

**MEDIOS:** CHROMagar-Cándida.

### **PROCEDIMIENTO:**

- Esterilizamos el asa de platino.
- Realizamos un estriado en 3 planos a partir del inóculo principal.
- Esterilizamos nuevamente el asa.
- Guardamos la caja en la estufa a 37°C por 48 horas.
- Una vez transcurrido ese tiempo verificamos el crecimiento de estructuras.
- Comprobamos mediante una coloración de gram para determinar si se trata de bacterias u hongos en crecimiento.  
Si hay crecimiento de hongos, se coloca en la caja y el registro las siglas: C.D.E.M.= Con Desarrollo de Estructuras Micóticas.  
Y para las negativas S.D.E.M.= Sin Desarrollo de Estructuras Micóticas.
- De las muestras positivas realizamos un pequeño inóculo en el medio diferencial CHROMagar-Cándida, aquí se tomarán los inóculos de diferente color, de acuerdo a la especie:  
Cándida Albicans: Colonias lisas y de color verde Esmeralda.  
Cándida Dubliniensis: Verde oscuro.  
Cándida Tropicalis: Colonia azul oscuro, con un halo purpura.  
Cándida Krusei: colonias rugosas, de color rosado y al borde blanco.  
Cándida Glabrata: De color violeta-morado.
- Anotamos la especie encontrada en el registro.

## **ANEXO N°6: MICROCULTIVO PARA LEVADURAS DEL GÉNERO CÁNDIDA.**

En caso de mejorar el reconocimiento de las levaduras aplique el microcultivo según el método de Rivalier & Seytel.

### **MATERIALES:**

- Caja Petri.
- Láminas o placas porta objetos.
- Algodón.
- Agua destilada.
- Demográfico.
- Asa de platino.
- Mechero.

**EQUIPO:** Microscopio óptico.

**MEDIO DE CULTIVO:** RISE

### **PROCEDIMIENTO:**

- En una caja Petri estéril se coloca un triángulo de vidrio ó dos láminas de porta objetos en cruz.
- En la lámina superior se distribuirá de forma de cuadro, una porción mínima para el medio de cultivo RISE.
- Una vez que se coloque el RISE en cuadro hay que dejarlo secar.
- Esterilizar el asa de platino, después realizamos un inóculo en forma de Z, no importa romper el medio.
- Esterilizar el asa de platino utilizada
- Crear una cámara húmeda en la caja Petri, sin que entre en contacto con el medio de cultivo e incubar a temperatura ambiente durante 1 a 3 días.
- La observación se la realiza en el microscopio.  
Las especies de levaduras patógenas corresponden al género cándida: C. Albicans, C. Tropicalis, C. Guilliermondii, C. Kruseii, C. Parapsilosis, etc.
- Anotar las especies identificadas.

## ANEXO N°7: FOTOGRAFÍAS DE LA INVESTIGACIÓN.

### ILUSTRACIÓN 36: PREPARACIÓN DEL MATERIAL PARA LA TOMA DE MUESTRAS BIOLÓGICAS.



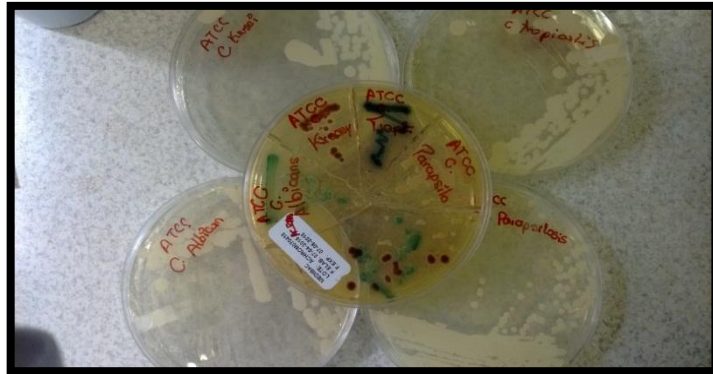
**Fuente:** Hospital “Carlos Andrade Marín”/ Unidad de Patología Clínica.  
**Autor:** Manolo Jason Ocaña Herrera.

### ILUSTRACIÓN 37: REVISIÓN DE HISTORIAS CLÍNICAS.



**Fuente:** Hospital “Carlos Andrade Marín”/ Unidad de Patología Clínica.  
**Autor:** Manolo Jason Ocaña Herrera.

### ILUSTRACIÓN 38: CONTROL DE CALIDAD A LOS MEDIOS DE CULTIVOS.



Fuente: Hospital "Carlos Andrade Marín"/ Unidad de Patología Clínica.  
Autor: Manolo Jason Ocaña Herrera.

### ILUSTRACIÓN 39: INOCULANDO LAS MUESTRAS



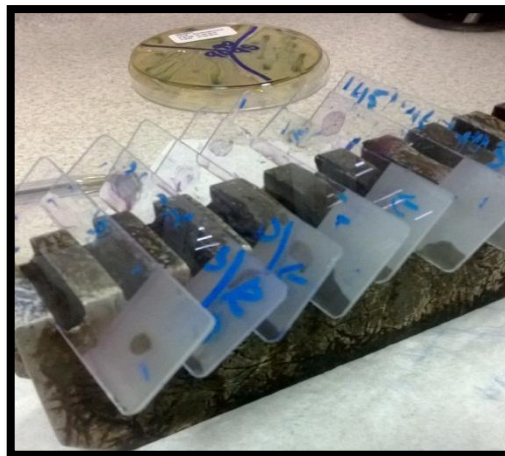
Fuente: Hospital "Carlos Andrade Marín"/ Unidad de Patología Clínica.  
Autor: Manolo Jason Ocaña Herrera.

**ILUSTRACIÓN 40: REALIZANDO LECTURAS DE LAS MUESTRAS INCUBADAS.**



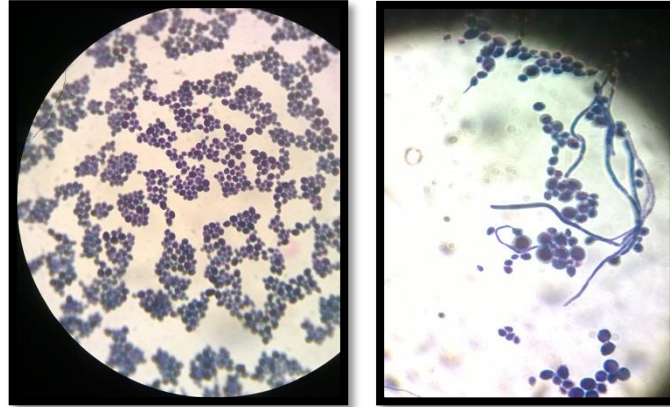
**Fuente:** Hospital “Carlos Andrade Marín”/ Unidad de Patología Clínica.  
**Autor:** Manolo Jason Ocaña Herrera.

**ILUSTRACIÓN 41: REALIZACIÓN DE GRAMS “CONFIRMATORIOS PARA EL PROCESAMIENTO RESPECTIVO DE LAS MUESTRAS EN ESTUDIO”.**



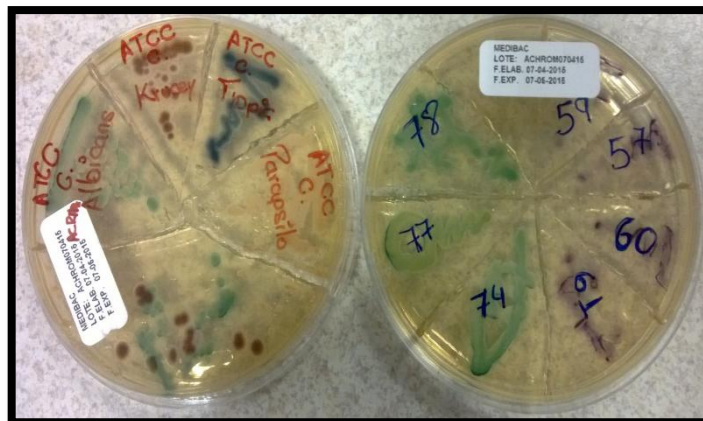
**Fuente:** Hospital “Carlos Andrade Marín”/ Unidad de Patología Clínica.  
**Autor:** Manolo Jason Ocaña Herrera.

**ILUSTRACIÓN 42: ESTRUCTURAS LEVADURIFORMES E HIFALES EN GRAM.**



**Fuente:** Hospital “Carlos Andrade Marín”/ Unidad de Patología Clínica.  
**Autor:** Manolo Jason Ocaña Herrera.

**ILUSTRACIÓN 43: COMPARACIÓN EN CHROMAGAR-CANDIDA ENTRE ATCC'S DE ESPECIES Y MUESTRAS DE LA INVESTIGACIÓN.**



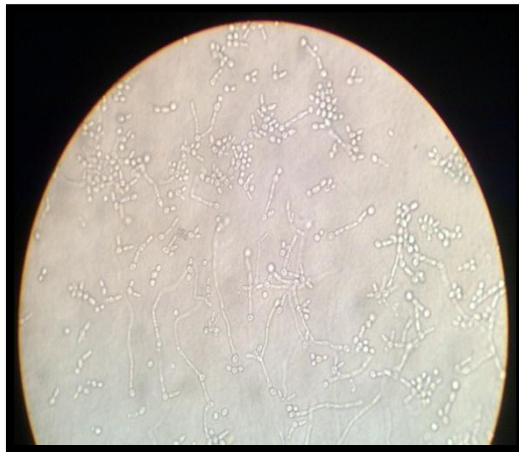
**Fuente:** Hospital “Carlos Andrade Marín”/ Unidad de Patología Clínica.  
**Autor:** Manolo Jason Ocaña Herrera.

**ILUSTRACIÓN 44: MICROCULTIVO LISTO PARA SU VISUALIZACIÓN.**



**Fuente:** Hospital "Carlos Andrade Marín"/ Unidad de Patología Clínica.  
**Autor:** Manolo Jason Ocaña Herrera.

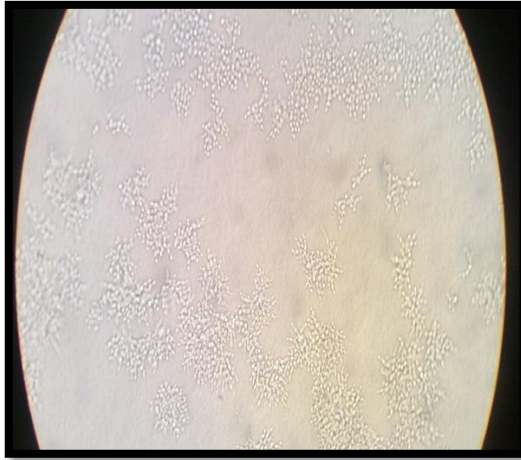
**ILUSTRACIÓN 45: CÁNDIDA ALBICNAS EN MICROCULTIVO (40X).**



**Fuente:** Hospital "Carlos Andrade Marín"/ Unidad de Patología Clínica.  
**Autor:** Manolo Jason Ocaña Herrera.

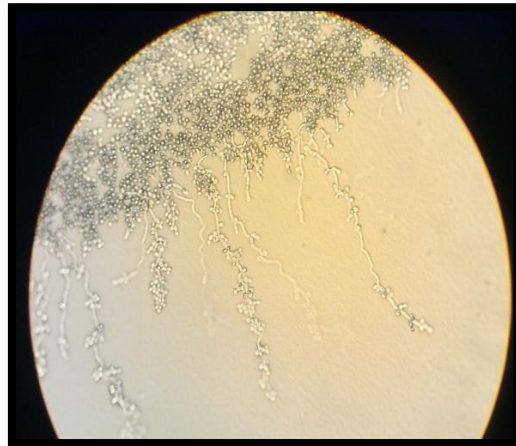


**ILUSTRACIÓN 46: C. GUILLERMONDII EN MICROCULTIVO (40X).**



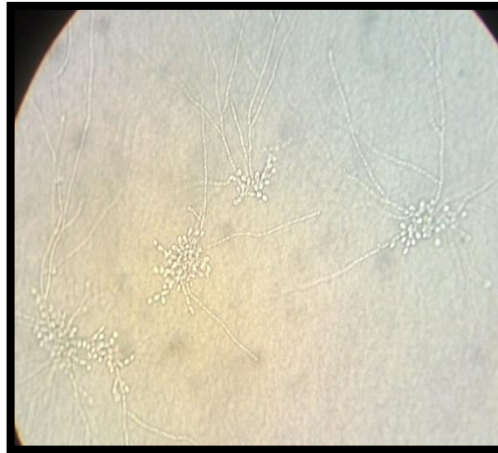
**Fuente:** Hospital "Carlos Andrade Marín"/ Unidad de Patología Clínica.  
**Autor:** Manolo Jason Ocaña Herrera.

**ILUSTRACIÓN 47: CÁNDIDA TROPICALIS EN MICROCULTIVO (40X).**



**Fuente:** Hospital "Carlos Andrade Marín"/ Unidad de Patología Clínica.  
**Autor:** Manolo Jason Ocaña Herrera.

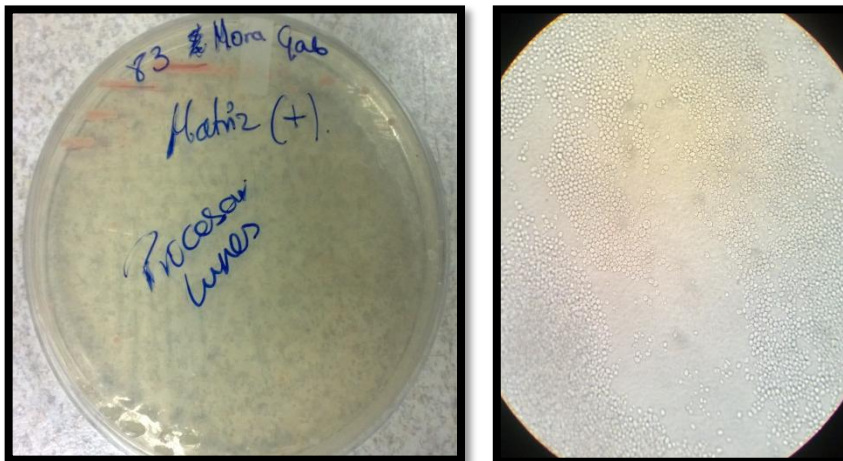
**ILUSTRACIÓN 48: CÁNDIDA PARAPSILOSIS EN MICROCULTIVO (40X).**



**Fuente:** Hospital "Carlos Andrade Marín"/ Unidad de Patología Clínica.

**Autor:** Manolo Jason Ocaña Herrera.

**ILUSTRACIÓN 49: RHODONTORULA EN ASD Y MICROCULTIVO (40X).**



**Fuente:** Hospital "Carlos Andrade Marín"/ Unidad de Patología Clínica.

**Autor:** Manolo Jason Ocaña Herrera.

**ILUSTRACIÓN 50: HONGOS FILAMENTOSOS CONTAMINANTES EN ASD.**



**Fuente:** Hospital “Carlos Andrade Marín”/ Unidad de Patología Clínica.

**Autor:** Manolo Jason Ocaña Herrera.

**ILUSTRACIÓN 51: ASPERGILLIUS SPP. EN AZUL DE LACTOFENOL**



**Fuente:** Hospital “Carlos Andrade Marín”/ Unidad de Patología Clínica.

**Autor:** Manolo Jason Ocaña Herrera.