

UNIVERSIDAD PRIVADA DE TACNA

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

ESCUELA DE PROFESIONAL DE TECNOLOGÍA MÉDICA

LABORATORIO CLÍNICO Y ANATOMÍA PATOLÓGICA



**TIPIFICACIÓN DE CÁNDIDA Y SUSCEPTIBILIDAD A LOS
ANTIFÚNGICOS EN MUESTRAS DE SECRECIÓN EN
PACIENTES ATENDIDOS EN EL HOSPITAL III "DANIEL
ALCIDES CARRIÓN" DE TACNA, DE ENERO DEL 2012 A
AGOSTO DEL 2015.**

TESIS

**Para optar el Título Profesional de
LIC. EN TECNOLOGÍA MÉDICA CON MENCIÓN EN LABORATORIO
CLÍNICO Y ANATOMÍA PATOLÓGICA**

**Presentada por
Naldy Fiorella Quispe Todco**

Tacna – 2016

RESUMEN

Tipificar las candidas más frecuentes según tipo de secreción, sexo, edad, área y servicio hospitalario, así como la susceptibilidad al tratamiento mediante antifúngicos in vitro constituye una información fundamental sobre el cual se pueden efectuar investigaciones ulteriores y establecer políticas de prevención y/o tratamiento médico. El objetivo del presente estudio es determinar las especies de candida más frecuentes así como la susceptibilidad antifúngica existentes en 334 muestras de secreciones analizadas por el Laboratorio de Microbiología del Hospital III Daniel Alcides Carrión de la ciudad de Tacna, desde enero del 2012 a agosto del 2015. Los datos fueron extraídos de los registros automatizados del Equipo microbiológico VITEK2 Compact y procesados mediante el programa SPSS para determinar la frecuencia y distribución de acuerdo a las variables de estudio y a las variables clasificatorias de año, mes, edad, sexo, área, servicio hospitalario y tipo de secreción. Los resultados señalan que las especies de candida más frecuente son: albicans, tropicalis y Glabrata. La presencia de estas especies no presenta diferencias significativas según años o meses de análisis, pero sí una presencia importante en edades superiores a 46 años, sin diferencias significativas según sexo, pero altamente asociadas a las secreciones bronquiales, esputo y secreciones vaginales, así como a las áreas de Internado, Ambulatorio, Emergencia, UCI y específicamente a los servicios de Medicina Interna, UCI, Neumología, Obstetricia y UCIN del Hospital. El análisis de la susceptibilidad antifúngica realizada por el Laboratorio señala que todas las especies son mayoritariamente sensibles a la Flucitocina, Fluconazol y Voriconazol, aunque existe porcentajes pequeños de resistencia al Voriconazol y Fluconazol en la especie Glabrata, al Voriconazol en la especie tropicalis y a los tres antifúngicos en la especie albicans.

PALABRAS CLAVE:

Candidiasis, Secreciones, suceptibilidad antifúngica.

ABSTRACT

Detecting candidal infections in secretions indicating the most common species of yeast according to type of secretion, sex, age, area and hospital services, as well as susceptibility to treatment with antifungal agents in vitro is a fundamental information which can be made further investigations and establish policies for prevention and / or treatment. The aim of this study is to determine the species of *Candida* frequently and antifungal susceptibility existing in 334 swabbing analyzed by the Microbiology Laboratory of Hospital III Daniel Alcides Carrión city of Tacna, from January 2012 to August 2015. The data were extracted from computerized records of microbiological Team VITEK2 Compact and processed using SPSS to determine the frequency and distribution according to the study variables and classificatory variables year, month, age, sex, area, hospital service and type of discharge. The results indicate that the most common *Candida* species are *albicans*, *tropicalis* and *glabrata*. The presence of these species no significant differences by years or months of analysis, but a significant presence in excess of 46 years age, with no significant differences by gender, but highly associated with bronchial secretions, sputum and vaginal secretions, as well as boarding areas, Outpatient, Emergency, ICU and specifically services of Internal Medicine, ICU, Pneumology, Hospital Obstetrics and NICU. The analysis of the antifungal susceptibility by the Laboratory indicates that all species are mainly sensitive to flucytosine, fluconazole, and voriconazole, although there is a small percentage of resistance to voriconazole and fluconazole in the species *glabrata*, voriconazole in *tropicalis* species and three antifungals in the *albicans* species.

KEYWORDS:

Candidiasis, Secretions, antifungal susceptibility.

ÍNDICE

Carátula.....	i
Resumen.....	ii
Abstract.....	iii
Índice.....	iv
Introducción.....	vi
CAPÍTULO I: EL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN	
1.1. Fundamentación del problema.....	01
1.2. Formulación del problema.....	02
1.2.1. Problema general.....	02
1.2.2. Problemas específicos.....	03
1.3. Objetivos de la investigación.....	03
1.3.1. Objetivo general.....	03
1.3.2. Objetivos específicos.....	03
1.4. Justificación.....	04
1.5. Definición de términos.....	04
CAPÍTULO II: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	
2.1. Antecedentes de investigación.....	06
2.2. Marco teórico.....	11
2.2.1. Cándida.....	11
2.2.2. Antifúngicos.....	24
2.2.3. Sensibilidad a los antifúngicos.....	38
2.2.4. Secreción.....	47
CAPÍTULO III: VARIABLES Y DEFINICIONES OPERACIONALES	
3.1. Variables.....	53
3.2. Operacionalización de las variables.....	53
CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN	
4.1. Diseño.....	55
4.1.1. Tipo de investigación.....	55
4.1.2. Enfoque.....	55
4.2. Ámbito de estudio.....	55
4.3. Población y muestra.....	55
4.3.1. Criterios de inclusión.....	56
4.3.2. Criterios de exclusión.....	56
4.4. Instrumentos de recolección de datos.....	56
CAPÍTULO V: PROCEDIMIENTO DE ANÁLISIS DE DATOS	
5.2. Procesamiento de datos.....	57
5.3. Análisis e interpretación de datos.....	58
CAPÍTULO VI: RESULTADOS DE LA INVESTIGACIÓN	
6.1. Identificación de especies de cándida.....	59
6.2. Cándida según variables clasificatorias.....	61
6.3. Cándida según secreción.....	75
6.4. Susceptibilidad antifúngica.....	77
6.5. Discusión de resultados.....	84
CONCLUSIONES.....	88
RECOMENDACIONES.....	89
BIBLIOGRAFÍA.....	90
ANEXOS.....	94

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Clasificación de los antifúngicos por su estructura.....	25
Tabla 2: Clasificación de los antifúngicos por su sitio de acción en el hongo...	26
Tabla 3: Nombres comerciales de la Amfotericina B.....	29
Tabla 4: Operacionalización de variables.....	53
Tabla 5: Especies de candida presentes en muestras de secreciones.....	59
Tabla 6: Tipo de candida según años.....	61
Tabla 7: Tipo de candida según meses.....	63
Tabla 8: Tipo de candida según edad.....	65
Tabla 9: Tipo de candida según sexo.....	67
Tabla 10: Tipo de candida según institución.....	69
Tabla 11: Tipo de candida según área de procedencia interna.....	71
Tabla 12: Tipo de candida según servicio.....	73
Tabla 13: Tipo de candida según secreción.....	76
Tabla 14: Susceptibilidad a la Flucitocina.....	79
Tabla 15: Susceptibilidad al Fluconazol.....	80
Tabla 16: Susceptibilidad al Voriconazol.....	81

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Estructura de la Amfotericina B.....	28
Figura 2: Estructura del Fluconazol.....	30
Figura 3: Estructura del Voriconazol.....	31
Figura 4: Estructura del Ketoconazol.....	32
Figura 5: Estructura del Itraconazol.....	32
Figura 6: Estructura del Posaconazol.....	33
Figura 7: Estructura del Rayuconazol.....	33
Figura 8: Estructura de la Caspofungina.....	35
Figura 9: Estructura de la Micafungina.....	36
Figura 10: Estructura de la Flucitocina.....	36
Figura 11: Estructura del Criseofulvin.....	37
Figura 12: Codificación de datos en SPSS.....	57
Figura 13: Base de datos SPSS.....	57
Figura 14: Especies de candida presentes en muestras de secreciones.....	59
Figura 15: Tipo de candida según años.....	62
Figura 16: Tipo de candida según mes.....	63
Figura 17: Tipo de candida según edad.....	65
Figura 18: Tipo de candida según sexo.....	67
Figura 19: Tipo de candida según institución.....	69
Figura 20: Tipo de candida según área de procedencia interna.....	71
Figura 21: Tipo de candida según servicio.....	74
Figura 22: Tipo de candida según secreción.....	77
Figura 23: Susceptibilidad antifúngica de las diferentes especies de candida....	82

INTRODUCCIÓN

Los estudios de infecciones por *Candida* en varios países han demostrado que este tipo de hongo es muy frecuente y se presenta en más de 100 especies que son patogénicas para los seres humanos, la mayoría de ellas vive como comensal en el tracto gastrointestinal, aparato reproductor y piel. Asimismo se ha determinado que se trata de un tipo de hongo altamente patógeno que se hace evidente cuando el equilibrio se rompe o altera por algún factor. Las infecciones producidas por especies del género *Candida* ocurren como resultado de alteraciones de la defensa del hospedero, por factores iatrogénicos, luego de la administración de antibióticos de amplio espectro, tratamiento con esteroides, drogas citotóxicas y enfermedades de base.(5)

Varios tipos de *Candida* fueron reportados en el Laboratorio de Microbiología del Hospital III Daniel Alcides Carrión de Tacna durante los años 2012 al 2015, las mismas que están asociados a distintas enfermedades. Las muestras fueron sometidas a análisis de sensibilidad a los antifúngicos, no obstante no existen estudios detallados de las especies existentes según variables clasificatorias ni de la frecuencia porcentual de la sensibilidad a determinados antifúngicos, especialmente en muestras de secreciones que son las más numerosas del Hospital.

El presente estudio tiene como objetivo identificar los tipos de *Candida* y sensibilidad antifúngica en muestras de secreciones en pacientes atendidos en el Hospital III Daniel Alcides Carrión de Tacna entre enero del 2012 a agosto del 2015 y describirlos de acuerdo a edad y sexo del paciente así como al tipo de secreción, al área de procedencia y servicio hospitalario.

CAPÍTULO I

EL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

1.1. Fundamentación del problema.

El aumento de las infecciones fúngicas invasoras y nosocomiales que se ha observado en las últimas tres décadas a nivel mundial, constituye una causa importante de morbi-mortalidad en pacientes inmunocomprometidos. Las inmunodeficiencias primarias o adquiridas, los tratamientos con antibióticos de amplio espectro, los fármacos antineoplásicos e inmunosupresores, los trasplantes de órganos sólidos y médula ósea, la alimentación parenteral, el empleo de catéteres intravenosos y la prolongada permanencia en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI), entre otras causas, constituyen los factores predisponentes de mayor riesgo para desarrollar una infección fúngica invasora grave. (6)

La candidiasis invasora, es una enfermedad grave, progresiva y de difícil diagnóstico con las pruebas microbiológicas tradicionales. La clínica de esta enfermedad es inespecífica y los signos y síntomas son de aparición tardía. (6) En el estudio realizado por Roosen et al., citado por Dolande Franco y Colaboradores, se demostró que la mortalidad atribuida a candidiasis invasora puede llegar hasta un 30% y el tratamiento solo se inicia precozmente en el 15 a 40% de los enfermos.(6)

El desarrollo de los antibióticos antifúngicos y su uso clínico, trajo como consecuencia cambios epidemiológicos, como la aparición de cepas con resistencia secundaria y la sustitución de especies sensibles por otras con resistencia intrínseca, esto último relacionado específicamente al uso de los triazoles, como fluconazol e itraconazol, en terapia empírica, y profilaxis en pacientes inmunocomprometidos. (6)

Se han estandarizado varias técnicas para la evaluación de la sensibilidad de las levaduras del género *Candida* a los antifúngicos, con el fin de detectar la

resistencia in vitro. Las pruebas de susceptibilidad, contribuyen a la instauración del tratamiento adecuado y eficaz para el paciente con candidiasis invasora. (6)

Existen varios estudios internacionales y nacionales de prevalencia de candidiasis en los que se han identificado los tipos de *Candida* más frecuentes, entre los que destacan, *C. Albicans*, *C. Glabrata*, *C. Tropicalis*, *C. Krusei* entre otros, siendo la *C. Albicans* la más frecuentemente hallada en las muestras. Sin embargo aún no existen estudios locales similares y menos aún estudios específicos en muestras de secreción, que son las muestras que presentan el mayor porcentaje de infecciones por *Candida*.

El laboratorio de Micobiología del Hospital III Daniel Alcides Carrión de Tacna realiza desde hace muchos años un análisis automatizado de tipificación de *Candida* y sensibilidad a los antifúngicos, no obstante los resultados que arrojan los equipos de laboratorio no están aun suficientemente descritos y analizados en función de sus propias variables internas (sexo, edad, procedencia, servicio hospitalario y fecha de análisis). El propósito del presente estudio es mostrar los tipos de *Candida* más frecuentes y la sensibilidad a los antifúngicos encontrados en muestras de secreciones de los pacientes que fueron atendidos en dicho Hospital durante enero del 2012 y agosto del 2015, distribuidos según las variables clasificatorias de sexo, edad, procedencia, servicio hospitalario y fecha de análisis.

1.2 Formulación del problema.

1.2.1. Problema general

¿Qué especies de *Candida* y cuál es la susceptibilidad antifúngica que se encuentran en muestras de secreciones en pacientes atendidos en el Hospital Daniel Alcides Carrión de Tacna, de enero del 2012 a Agosto del 2015”.

1.2.2. Problemas específicos

- ¿Qué especies de *Candida* se presentan en muestras de secreciones en pacientes atendidos en el Hospital III Daniel Alcides Carrión de Tacna entre enero del 2012 y agosto del 2015?
- ¿Cuál es la incidencia de las especies de *Candida* según años, meses, edad, sexo, áreas de procedencia interna, servicio y tipo de secreción en pacientes atendidos en el Hospital III Daniel Alcides Carrión de Tacna de enero del 2012 a agosto del 2015.
- ¿Cuál es la susceptibilidad antifúngica según especie de *Candida* que existen en muestras de secreciones de pacientes atendidos en el Hospital III Daniel Alcides Carrión de Tacna entre enero del 2012 y agosto del 2015?

1.3 Objetivos de la investigación.

1.3.1 Objetivo general.

Determinar las especies de *Candida* y susceptibilidad antifúngica en muestras de secreciones en pacientes atendidos en el Hospital Daniel Alcides Carrión de Tacna de enero del 2012 a agosto del 2015

1.3.2 Objetivos específicos.

- Identificar las especies de *Candida* que se presentan en muestras de secreciones en pacientes atendidos en el Hospital Daniel Alcides Carrión de Tacna de enero del 2012 a agosto del 2015.
- Establecer la presencia y distribución de especies de *Candida* según años, meses, edad, sexo, servicio, áreas de procedencia interna, servicio y tipo de secreción en pacientes atendidos en el Hospital Daniel Alcides Carrión de Tacna, de enero del 2012 a agosto del 2015.
- Identificar la susceptibilidad antifúngica según especie de *Candida* en muestras de secreciones de pacientes atendidos en el Hospital Daniel Alcides Carrión de Tacna de enero del 2012 a agosto del 2014.

1.4 Justificación.

La identificación de la especie de *Cándida* y el análisis de susceptibilidad a los antifúngicos permite indicar una terapia antifúngica empírica para la erradicación del hongo, lo cual podría evitar que esta levadura, en un momento determinado, pudiera causar candidiasis recurrente en los pacientes. Asimismo, el análisis de la especie de *cándida* como agente causal de las infecciones en *muestras de secreción* en pacientes atendidos en el Hospital III Daniel Alcides Carrión de Tacna así como los estudios de susceptibilidad antifúngica correspondiente, constituirá una fuente de información importante para mejorar el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad, y proporcionar orientación adecuada de prevención a la población y por ende a la institución.

1.5 Definición de Términos.

Cándida

Nombre científico de una levadura. Es un hongo que vive en casi todas partes, incluso dentro de su cuerpo. Por lo general, el sistema inmunitario mantiene los hongos bajo control. Si está enfermo o toma antibióticos, pueden multiplicarse y causar una infección.

Candidiasis

Es una infección causada por diversas variedades de *cándida* (hongos). La candidiasis incluye infecciones que van desde las superficiales, tales como la candidiasis oral y vaginitis, hasta las sistémicas y potencialmente mortales, conocidas como candidemias, y generalmente se limita a personas inmunocomprometidas, como pacientes con cáncer, trasplante o SIDA o incluso pacientes de cirugías de emergencia no traumáticas.

Antifúngico

Cualquier sustancia capaz de producir una alteración tal de las estructuras de una célula fúngica que consiga inhibir su desarrollo, alterando su viabilidad o capacidad de supervivencia, directa o indirectamente, lo que facilita el funcionamiento de los sistemas de defensa del huésped.

Secreción

Proceso de segregación, elaboración y liberación al exterior de sustancias químicas de una célula. También puede hacer referencia a la propia sustancia química secretada, que puede ser una hormona, un neurotransmisor, una glucoproteína, etc.

Infección

Término clínico que indica la contaminación, con respuesta inmunológica y daño estructural de un hospedero, causada por un microorganismo patógeno.

Tipificación

Proceso de indicación o designación de un tipo nomenclatural. Clasificación en tipos o clases de una realidad o conjunto de cosas. Ajustar varias cosas semejantes a un tipo o norma común.

Susceptibilidad in vitro

Término clínica designada a una reacción estudiada en el laboratorio y fuera del organismo.

Resistencia Fúngica

Categoría clínica definida para las pruebas de susceptibilidad in vitro. Implica que una infección debida a la cepa de hongo estudiada no está siendo tratada apropiadamente con la dosis de antibiótico recomendada para el tipo de infección y la especie infectante.

CAPÍTULO II

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

2.1 Antecedentes de la investigación.

- Actualización en pruebas de susceptibilidad antifúngica. Cecilia V. Tapia P. Facultad de Medicina de la Universidad de Chile, Programa de microbiología y Micología, ICBM. Enero 2009. Revista Chilena INFECT 2009. 26 (2): 144-150. Este estudio fue realizado con la finalidad de analizar los métodos actualmente disponibles para evaluar susceptibilidad antifúngica in vitro, sus ventajas y sus desventajas. Se concluye que debido al aumento en las infecciones fúngicas invasores y a la emergencia de hongos resistentes a los antifúngicos, ha sido necesario desarrollar métodos estandarizados de susceptibilidad antifúngica. El Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) y el European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) han elaborado guías para susceptibilidad de levaduras por microdilución en caldo (documentos M27-A2 y E. Dis. 7.1, respectivamente). Ambos son equivalentes, aunque presentan diferencias metodológicas y en sus puntos de corte. El CLSI ha desarrollado los documentos M38-A (hongos filamentosos) y M44-A (difusión en disco), mientras que EUCAST trabaja en un documento para *Aspergillus* sp. Por otra parte, existen métodos comerciales que presentan buena correlación con los métodos de referencia como E-test®, Sensititre® y Vitek2®. La interpretación de los resultados debe ser cuidadosa pues la determinación de la concentración inhibitoria mínima (CIM) es muy difícil para hongos, hay factores del hospedero involucrados y no siempre hay una correlación entre la CIM y la respuesta a tratamiento. Como estas técnicas, en general, son laboriosas y requieren de personal entrenado, es recomendable derivar los estudios de susceptibilidad a un laboratorio de referencia. (1)
- Aislamiento de *Candida albicans* de mujeres con candidiasis vaginal atendidas en el Hospital Regional Docente de Trujillo-Perú, 2012. Eduardo

J. Muñoz Ganoza, Iván W. Angulo Castro, Milciades Chávez Castillo, Manuela N. Luján Velásquez, Juan H. Wilson Krugg y Gerardo Alayo Espinoza. Departamento de Microbiología y Parasitología. Universidad Nacional de Trujillo. Revista Científica de la Facultad de Ciencias Biológicas, Reviol Vol 32, N° 1, Enero-Junio, 2012, pp. 42-103. El estudio estuvo conformado por 121 pacientes con manifestaciones clínicas de candidiasis vaginal que fueron atendidos en el hospital Regional Docente de la ciudad de Trujillo, Perú entre enero y setiembre de 2012, y que no recibieron tratamiento antifúngico. Las muestras fueron sembradas en Agar Sabouraud y las colonias aisladas, compatibles con el género *Candida* fueron identificadas mediante las pruebas de formación de tubo germinativo, pseudohifas, blastoconidios y clamidosporas, así como asimilación y fermentación de azúcares. Se encontró que el 34.7% de secreciones vaginales contenían levaduras del género *Candida albicans* en el 60%, *C. tropicalis* 19%, *C. glabrata* 7%, *C. krusei* 7% *C. guilliermondi* 5% y *C. parapsilosis* 2%.(2)

- Estudio in vitro de antimicóticos contra cepas de *Candida* aisladas de pacientes del Hospital General de México OD. María José Gutiérrez-Martínez, Javier Araiza-Santibáñez, Marco Antonio Hernández, Jesús Miguel Chávez-Mayol, Olga Martha Rodríguez-Piñeyro, Alexandro Bonifaz. Departamento de Micología, servicio de Dermatología. Dirección de Servicios de Apoyo al Diagnóstico y Tratamiento. Hospital General de México OD. México, DF. 2012. El objetivo fue conocer la respuesta in vitro frente a los antifúngicos: 5-fluorocitosina, anfotericina B, fluconazol, itraconazol, ketoconazol y miconazol de especies de *Candida* provenientes de aislamientos clínicos del Hospital General de México OD. El estudio fue efectuado con muestras de pacientes de diferentes servicios del Hospital General de México OD. Las muestras biológicas se recolectaron para diagnosticar candidosis con examen directo, cultivos y tipificación con medios CHROMagar-*Candida*® y agar Harina de maíz + Tween 80. Se

realizaron pruebas de sensibilidad con el equipo comercial FUNGITEST® (BIO-RAD®). Se recolectaron 62 muestras biológicas con candidosis confirmada provenientes de: lavado bronquial (13), expectoración (11), orina (7), sangre (7), mucosa oral (5), exudado faríngeo (4), uñas (4), pústulas cutáneas (3), pliegue sub-mamario (2), secreción ótica (2), úlcera palatina (2), mucosa nasal (1) y vulva (1). De estas muestras se aislaron y tipificaron 64 cepas de las que 64% correspondieron a *C. albicans*, 18.8% a *C. parapsilosis*, 7.8% a *C. krusei*, 4.7% a *C. glabrata*, 3.1% a *C. dubliniensis* y 1.6% a *C. tropicalis*. Los resultados de susceptibilidad frente a los antimicóticos probados fueron variables y, en algunos casos, se comprobó resistencia adquirida. Se encontraron casos de resistencia intrínseca a 5-fluorocitosina, casi todas las cepas fueron altamente sensibles a anfotericina B y la respuesta frente a los azoles tuvo variaciones entre las diferentes especies de *Candida*.(3)

- Sensibilidad a Fluconazol y Voriconazol de especies de *Candida* aisladas de pacientes provenientes de unidades de cuidados intensivos en Medellín, Colombia (2001–2007) Alejandra Zuluaga Rodríguez, Catalina de Bedout Gómez, Carlos Andrés Agudelo Restrepo, Hans Hurtado Parra, Myrtha Arango Arteaga, Ángela Restrepo Moreno y Ángel González Marín. Revista Iberoamericana de Micología. Publicado por Esevier España, 2010. El objetivo fue Determinar la frecuencia y sensibilidad al fluconazol y al voriconazol de aislamientos de *Candida* spp. Provenientes de pacientes en UCI y remitidos a la Corporación para Investigaciones Biológicas para estudios de sensibilidad entre el 2001–2007. Se utilizó la técnica de difusión en agar siguiendo las especificaciones del Clinical and Laboratory Standard Institute (M44A). La prueba de Chi² y la prueba de Kruskal Wallis se utilizaron para comparar los cambios en la frecuencia de aislamientos de *Candida* spp. Y la sensibilidad a los azoles según el año de aislamiento. Del total de 337 aislamientos, 147 (43,6%) correspondieron a *Candida albicans*, seguidos por *Candida tropicalis* con 79 aislamientos (23,4%), *Candida*

parapsilosis con 47 aislamientos (13,9%), *Candida glabrata* con 32 aislamientos (9,5%), *Candida guilliermondii* con 12 aislamientos (3,6%) y *Candida krusei* con 11 aislamientos (3,3%). El 2,7% restante correspondió a otras especies (*Candida famata*, *Candida lusitaniae*, *Candida lipolytica*, *Candida pelliculosa* y *Candida spp.*). De estos aislamientos, el 78,3% fue sensible, el 11,9% sensible dependiente de la dosis y el 9,8% resistente al fluconazol. Para el voriconazol, el 94% sensible, el 2,4% sensible dependiente de la dosis y el 3,6% fue resistente. Conclusiones: Estos datos señalan un cambio en la frecuencia de especies aisladas así como la presencia de nuevos patrones de sensibilidad, lo que hace necesario la tipificación y la realización de pruebas de sensibilidad a los antifúngicos para conocer las características de los aislamientos circulantes y, de esta manera, predecir un tratamiento exitoso.(4)

- Factores de Riesgo asociados a la resistencia in vitro de *Candida glabrata* a fluconazol en pacientes con candidiasis vulvovaginal recurrente. Tulio Ernesto Corrales Villafañe. Trabajo de grado presentado para optar al título de Licenciado en Bioanálisis, Cumaná, Venezuela, 2013. Se evaluaron los factores de riesgo asociados a la resistencia in vitro de *Candida glabrata* a fluconazol en pacientes con candidiasis vulvovaginal recurrente. Se tomaron 140 muestras de secreción vaginal de pacientes procedentes del área de ginecología del Hospital Universitario “Antonio Patricio de Alcalá” y el Hospital de Veteranos “Dr. Julio Rodríguez”, durante los meses de octubre y noviembre de 2011. Las muestras fueron sembradas en agar Sabouraud dextrosa con antibiótico y las cepas obtenidas fueron identificadas utilizando métodos convencionales como producción de tubo germinal en suero, producción de clamidoconidias en Corn Meal agar (CMA), zimograma, crecimiento a 45°C y antifungigrama. Los resultados de la identificación demostraron que 55,4% de los aislados pertenecieron a *C. albicans*, 30,4% *C. glabrata*, 8,9% *C. tropicalis* y el 5,3% *C. guilliermondii*. En la prueba de susceptibilidad antifúngica, las cepas no

albicans demostraron resistencia a fluconazol e itraconazol y 100% de sensibilidad a Voriconazol. *C. glabrata* fue la especie mayormente aislada en los casos de candidiasis vulvovaginal recurrente. Los síntomas clínicos más resaltantes en este grupo de pacientes fueron: flujo cremoso, prurito y ardor; y entre los factores de riesgo asociados se encontraron la edad, el uso frecuente de antimicrobianos y el uso de dispositivos intrauterinos. (5)

- Distribución y sensibilidad a los antifúngicos de aislamientos clínicos de *Candida* en seis centros de salud del área metropolitana de Caracas, Venezuela (años 2003-2005). Maribel E. Dolande Franco, Vera Reviákina, María Mercedes Panizo, Carolina Macero, Xiomara Moreno, Alberto Calvo, Sofía Selgrad, Juana Papatzikos, Vivian Vergara y María José Mendoza. Revista Iberoam Micol 2008; 25: 17-21. El objetivo de este estudio fue conocer la frecuencia y la sensibilidad a los antifúngicos de aislamientos clínicos de *Candida* provenientes de pacientes con candidiasis en seis centros de salud del área metropolitana de Caracas, Venezuela. Se revisaron retrospectivamente los informes de laboratorio desde enero de 2003 hasta agosto de 2005. La identificación de las levaduras aisladas se realizó por los métodos convencionales y se evaluó la susceptibilidad a los antifúngicos por los métodos ATB-Fungus (bioMérieux, Francia) y Etest (AB Biodisk, Solna, Suecia). Se aislaron 1.977 levaduras de diversas muestras clínicas procedentes de pacientes hospitalizados con impresión diagnóstica de candidiasis. *Candida albicans* se aisló en el 46,7%, mientras que el resto de especies del género representaron el 53,3% de los aislamientos. *Candida tropicalis* se ubicó en el segundo lugar, representando un 19% de los aislamientos, seguida de *Candida glabrata losis* (9,2%), *C. parapsi-* (6%) y *C. krusei* (2,7%). El resto de las especies se aislaron en porcentajes muy bajos. Sólo se realizaron pruebas de susceptibilidad a los antifúngicos en 1.414 de las levaduras identificadas. El 92,6% de los aislamientos de *C. albicans* resultaron sensibles a fluconazol, mientras que los de *C. tropicalis* y *C. glabrata* mostraron una sensibilidad del 87,1% y 56,7%,

respectivamente. Todos los aislamientos estudiados (100%) presentaron una CMI $<1 \mu\text{g/ml}$ para anfotericina B y casi todos resultaron sensibles a voriconazol (98,6%). El rango promedio de la CMI por Etest fue de 0,002 - 0,125 $\mu\text{g/ml}$ para la anfotericina B, 0,003 - 256 $\mu\text{g/ml}$ para el fluconazol, 0,003 - 32 $\mu\text{g/ml}$ para el itraconazol y 0,016 - 1 $\mu\text{g/ml}$ para el voriconazol.(6)

2.2. MARCO TEÓRICO

2.2.1. CANDIDA

2.2.1.1. CONCEPTO

Cándida es el nombre científico de una levadura. Es un hongo que vive en casi todas partes, incluso dentro de su cuerpo. Por lo general, el sistema inmunitario mantiene los hongos bajo control. Si está enfermo o toma antibióticos, pueden multiplicarse y causar una infección. Las infecciones por cándida afectan distintas partes del cuerpo de distintas maneras. (7)

- El muguet o candidiasis oral es una infección por hongos que causa manchas blancas en la boca
- La esofagitis por cándida es muguet que se disemina hacia el esófago, el tubo que lleva la comida desde la boca hacia el estómago. Provoca dolor o dificultades para tragar
- Las mujeres pueden tener infecciones vaginales por cándida con picazón, dolor y secreción
- Las infecciones en la piel por cándida causan picazón y erupciones cutáneas
- La candidiasis en la sangre puede poner la vida en peligro.

Los antimicóticos pueden eliminar las infecciones por cándida en la mayoría de las personas. Si tiene un sistema inmunitario debilitado, el tratamiento puede ser más difícil. (7)

2.2.1.2. ESPECIES DE CÁNDIDA

Las levaduras pertenecientes al género *Candida*, de distribución mundial, son aisladas de individuos asintomáticos en los que viven como saprofitas en piel, mucosas respiratorias, digestivas y zonas interdigitales donde es capaz de colonizar las distintas superficies, asistida por diversos factores de patogenicidad y la alteración de los mecanismos de defensa del huésped. La presencia, como comensales, de especies descritas como patógenas como *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. guilliermondii*, *C. kefyr*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* y *C. wiswanathii* es habitual en la cavidad oral y tracto digestivo, no únicamente del hombre. De allí, pueden emerger para causar la infección. El papel de comensales en el tracto vaginal de mujeres asintomáticas y sanas no embarazadas es menos frecuente, pudiendo llegar al 5-10% ó 44% o del 48% en niños sin signos clínicos de infección. Se estima que alrededor del 20-50% de la población es portadora de levaduras comensales que en presencia de factores predisponentes pueden originar una infección. (8)

C. albicans está considerada como responsable del 70% de las infecciones en general y es la especie que aparece con mayor frecuencia del género en las micosis y en el 49,9% de las muestras dermatológicas. La distribución de la especie depende de la localización de las infecciones y puede ser aislada como causante de las candidiasis intertriginosas en un 88% de los casos en manos y en un 7% de las infecciones de este tipo en pies. La frecuencia de aislamiento en las manos es superior a la de hongos dermatofitos y *Scopulariopsis brevicaulis*. Por lo que respecta a las onixis la frecuencia con la que aparece esta especie, llega al 70% en uñas de manos y al 2% en las uñas de pies. En las candidiasis semimucosas la frecuencia de aislamiento es del 86% y en los pliegues inguinales del 21 %. La frecuencia de aislamiento en hemocultivos positivos es del 75% y del 63-89% en muestras dermatológicas. *C. albicans*, como levadura saprofita se encuentra en diversas localizaciones cutaneomucosas en otro tipo de poblaciones asintomáticas como son en el 30% en boca y el 42% en vagina en gestantes, mientras que se considera como preferente a la localización digestiva y su presencia en la piel como patológica. Las tasas de aislamiento de *C. albicans* más significativas obtenidas en

las distintas patologías son elevadas en la paroniquia, muy elevadas en muestras genitales y en tanto que los valores más reducidos son los correspondientes a lesiones cutáneas, escamas y de uñas. Las infecciones fúngicas nosocomiales llegan a ser del 9% en pacientes de largo ingreso en unidades intensivas con una significativa correlación con el aislamiento de levaduras en manos o boca en el 17% del personal de sala. Algunos autores aceptan que el personal y el ambiente hospitalario sirven como reservorios de infecciones y permiten la adquisición de levaduras exógenas.(8)

Otras especies del mismo género, como *C. glabrata* parecen tener una mayor afinidad por la mucosa genitourinaria y es un patógeno emergente en asociación con su marcada resistencia a algunos antifúngicos de tipo azólico. Contrasta su importancia patogénica en secreciones y orina con tasas cercanas al 80% y en muestras dermatológicas con el 10 y el 30%. La presencia de este patógeno en la vaginitis se asocia a pacientes seropositivos y uso de tampones vaginales o bien un bajo nivel sociocultural. Se han descrito altas tasas de recurrencia para esta especie pero superiores a las infecciones por *C. albicans* y la presencia de esta levadura en vagina de portadoras asintomáticas es del 28%. (8)

C. guilliermondii causa infecciones superficiales e incluso profundas de forma ocasional y localizadas o con origen en piel, con tasas de aislamiento entre 6 y 8%. Las infecciones sistémicas por *C. guilliermondii* son escasas y se han descrito sobre todo en pacientes con anemia aplásica. (8)

C. kefyr (*C. pseudotropicalis*) produce infecciones, con muy baja frecuencia, superficiales (uñas) o sistémicas con localización pulmonares. Su importancia como patógeno oscila entre el 0,1 % en clínica dermatológica y el 3,3% del total de infecciones por levaduras.(8)

C. krusei es responsable de infecciones en mucosas y candidiasis profundas en pacientes debilitados o inmunocomprometidos, con una frecuencia emergente y

en especial en funguemias, endoftalmitis, artritis y endocarditis y es importante su resistencia a fluconazol. Otros problemas que puede causar están asociados a diarrea infantil, infecciones sistémicas, colonizaciones de tracto gastrointestinal, respiratorio y urinario de pacientes con granulocitopenia, si bien carece de los mecanismos de patogenicidad propios de otras especies del género *Candida*. Puede observarse una oscilación entre el 1,7% y 5,6% de la incidencia de este patógeno en general y el 12% de las infecciones por la misma en piel y anexos.(8)

C. parapsilosis es uno de los mayores responsables de las infecciones de la uña distal aunque en menor frecuencia que *C. albicans* y *C. tropicales*, y de endocarditis, endoftalmitis y fungemia. Se aísla con mucha frecuencia de la piel, donde vive como comensal, por lo que es un conocido patógeno oportunista y en un 12% de las muestras vaginales de portadoras asintomáticas. Produce infecciones profundas en relación a alimentación parenteral. Los porcentajes de aislamiento son del 4% para muestras dermatológicas en contraste con el 0,7% del total de micosis.(8)

C. tropicalis es un patógeno oportunista que produce infecciones exógenas a pacientes inmunodeprimidos o diabéticos en los que existe alteración de los mecanismos de defensa. Su importancia patológica se relaciona con infecciones en membranas mucosas y profundas en estos individuos a partir de un origen endógeno, a pesar de que se aísla como un habitante normal de la piel y flora mucocutánea. Es el mayor agente causal de septicemia y candidiasis diseminada con especial importancia en pacientes con linfoma, leucemia o diabetes y está considerado como el segundo patógeno en importancia clínica (14% del total de infecciones). (8)

Entre otras especies del género *Candida*, *C. famata* se aísla generalmente de muestras medioambientales y con poca frecuencia de muestras clínicas, a pesar de estar asociada con la piel y sobre todo tracto digestivo. Otras levaduras con distinta importancia son *Yarrowia lipolytica* (*Candida lipolytica*), *C. lusitaniae*, *C.*

paratropicalis, *C. rugosa*, *C. wiswanathii*, *R. rubra*. Esta última está considerada como un contaminante de la piel, pulmones, orina y heces. (8)

2.2.1.3. CANDIDIASIS

Conjunto de cuadros clínicos causados por levaduras pertenecientes al género *Cándida*. La especie implicada con mayor frecuencia es *Cándida albicans*. Este hongo puede formar parte de la flora comensal del tubo gastrointestinal. Dado que es un hongo saprofito, para que pueda producir infección necesita de factores predisponentes locales, que reduzcan la barrera de protección epidérmica, o sistémicos, entre los que destacan endocrinopatías y la reducción de la inmunidad celular. Los primeros son el calor, la humedad y la fricción, por lo que las candidiasis son más frecuentes en obesos. Las endocrinopatías son la diabetes, el síndrome de Cushing, la enfermedad de Addison, el hipoparatiroidismo o el hipotiroidismo. Los déficits inmunitarios pueden ser congénitos o adquiridos (leucemias, linfomas y SIDA), y los tratamientos con corticoides locales o sistémicos o con inmunosupresores. También el tratamiento con antibióticos de amplio espectro favorece las candidiasis, al reducir la flora bacteriana competitiva de la piel o las mucosas.(8)

El espectro de infecciones fúngicas primarias o secundarias de las candidiasis, incluye manifestaciones agudas, subagudas o crónicas y afectan a orofaringe, tracto gastrointestinal, respiratorio, genitourinario, piel y anexos. También se presentan como cuadros de sepsis, endocarditis y meningitis y se clasifican como cutáneas, mucosas o invasivas profundas (funguemias o afectando a órganos concretos). Las distintas especies del género *Cándida* poseen una elevada capacidad de supervivencia y proliferación que se ve favorecida por distintos factores de patogenicidad. Así, la variabilidad fenotípica, facilidad de germinación en tejidos, producción de enzimas hidrolíticos (proteasas, lipasas y fosfolipasas), integrinas, presencia de esteroides de membrana, manoproteínas y oligosacáridos inhibidores de macrófagos, contribuyen a su éxito como patógenos. La capacidad de adherencia a tejidos es una característica que incrementa su capacidad de proliferación y además

de la habilidad para invadir tejidos, el dimorfismo o posibilidad de optar por un estado levaduriforme o bien miceliar. En algunas especies del género *Candida*, se ha comprobado la asociación entre la adherencia y una reducida acción terapéutica antifúngica estableciéndose también la correlación entre la síntesis de proteinasas y una reducida sensibilidad. La presencia y secreción extracelular de aspartato proteinasas en *C. Albicans* y *C. tropicalis* guarda relación con la degradación activa de componentes de la piel como queratinas, algunos tipos de colágeno, laminina, fibronectina, albúmina y hemoglobina, como se ha comprobado en modelos animales de candidosis vaginal. También se ha puesto de manifiesto una mayor capacidad de secreción de aspartil proteinasa en cepas de *C. parapsilosis* aisladas de origen vaginal frente a las aisladas de candidemia, del mismo modo como ocurre con los aislamientos orales en pacientes HIV+ frente a cepas control. Ese superior nivel de secreción enzimática está relacionada con una mayor adhesividad a las células epiteliales en estos pacientes. Otros mecanismos adicionales son la capacidad de síntesis de micotoxinas (gliotoxina) con efecto inmunosupresor que ha sido detectada en cepas de *C. albicans* de origen vaginal. La presencia como comensal de estas levaduras en la piel y los distintos factores de patogenicidad enumerados, según el estado inmune del huésped, permite pronosticar si se llegará a la colonización o la infección. Los factores derivados de cambios homeostáticos, nutricionales y/o administración de antibióticos de amplio espectro contribuyen a que microorganismos endógenos dotados de esos mecanismos, desarrollen una superpoblación capaz de colonizar tejidos mucocutáneos. (8)

El significativo número de recidivas y tasas de resistencia observadas en estas patologías, suelen originar la aplicación de múltiples tratamientos sin respuesta clínica, asociados a una administración ineficaz o la desaparición de los síntomas, lo que no implica curación. La ausencia de síntomas desmotiva al paciente para los tratamientos de larga duración y además interrumpe el tratamiento sin la supervisión médica o llega a sustituirlo con antifúngicos inactivos. El diagnóstico y tratamiento, por lo general tópico, carece en algunos casos del control microbiológico correspondiente en el laboratorio de Micología, posibilitando la

confusión con otras patologías o agentes etiológicos. El estado y la frecuencia con la que las muestras llegan al laboratorio de Micología no siempre es la adecuada, imposibilitando la obtención de cultivos y dificultando la identificación del agente etiológico y el posterior estudio de sensibilidad. La identificación es necesaria para la selección del antifúngico más activo, al tener éstos ciertas diferencias en sus mecanismos de acción, espectro de actividad y potencia. La actividad de un antifúngico puede no ser indiscriminada frente a un amplio espectro de hongos patógeno además de las resistencias secundarias asociadas a su uso en dosis subletales y el de resistencia primaria. Esto es característica de ciertas especies menos sensibles intrínsecamente a determinados antifúngicos, en especial a algunos derivados triazólicos. Entre los problemas que pueden afectar a la eficacia terapéutica de los antifúngicos se encuentran los cuadros refractarios al tratamiento; infecciones de difícil tratamiento que requieren terapias de larga duración como las onicomycosis, candidosis vaginales recurrentes o micosis superficiales en pacientes inmunocomprometidos que también son de difícil manejo, recurrencias observadas en la pitiriasis versicolor y dermatitis seborreica. La incidencia de algunas de estas infecciones, como la pitiriasis versicolor, de difícil estimación, podría situarse entre el 3-10% de los pacientes dermatológicos y en un 34,5% de portadores sanos con edades entre los 15 días y 17 años. *M. furfur* llega a ser aislado en el 35% de los varones y el 20% de mujeres y entre el 21% y 80% en pacientes HIV+ observándose la influencia de factores geográficos. En este grupo de pacientes, la prevalencia de las candidosis orales llega al 34,3%. La prevalencia de infecciones superficiales como las ocasionadas por *M. furfur*, ha sido según autores del 33,4%, de la tinea capitis del 14,3% y de la candidiasis cutánea del 11,4%, pero es patente la prevalencia del género *Candida* frente a los hongos dermatofitos entre las muestras dermatológicas.(8)

2.2.1.3.1. CANDIDIASIS CUTÁNEA

Las especies del género *Cándida* producen una sintomatología polimorfa cursando con un cuadro infeccioso y una amplia variedad de formas clínicas. Las áreas afectadas con mayor frecuencia corresponden a zonas glabras como grandes

pliegues, pliegues interdigitales, sub e intermamarios, axilares, interglúteos, inguinales y uñas. Además resultan afectadas, la zona orofaríngea (formas oral, estomatitis, queilitis angular y leucoplasia por Candida), genital (candidosis vulvovaginal crónica y balanopostitis), piel y anexos y puede desarrollarse la candidosis mucocutánea crónica. Las distintas especies del género Cándida llegan a causar infecciones sobre la piel y anexos provocando candidiasis cutánea del tipo intertrigo, paroniquia, onicolisis, eritema del lactante, queilitis angular, foliculitis, lesiones generalizadas eritematoescamosas, lesiones generalizadas papuloeritematosas, lesiones gomosas, granulomas , y lesiones hiperqueratósicas entre otras. Las micosis superficiales por Cándida spp, no son frecuentes en pacientes afectados por cáncer, pero cuando existen son extensas y son las complicaciones más comunes en pacientes con leucemia (16%). Las manifestaciones en estos casos son en general esofagitis, muguet o afectaciones del tracto gastrointestinal y las candidosis cutáneas representan el 30,3% entre todas las infecciones micóticas estudiadas dentro de este grupo de enfermos.(8)

Piel y anexos.

Interdigital. Intertrigo de pequeños pliegues.

La candidiasis interdigital puede afectar a regiones de la piel que por la existencia de roces, maceración y humedad pueda quedar desprovista de los mecanismos de defensas habituales. Estos lugares suelen ser con preferencia los espacios entre el tercer y cuarto dedo de las manos o pies, en los que el dedo anular presenta una movilidad reducida añadiéndose ciertos factores predisponentes, como obesidad, diabetes y hábitos laborales entre otros. Pueden contemplarse casos producidos en pacientes que usan instalaciones colectivas como las de ocio, deportivas, hospitales, colegios.(8)

Perianal.

Se trata de una infección primaria o secundaria favorecida por factores como eccema infectado, infestaciones con lombrices, prolapso, fístulas, proctitis, enteritis crónica, hemorroides, exudaciones anales debidas a congestión venosa. El 30-50%

de las muestras fecales, frotis perianales o intranales son positivas para levaduras y es *C. albicans* la especie de mayor aislamiento. (8)

Genitocrural. Intertrigo candidiásico del lactante.

La candidosis genitocrural, conocida como dermatitis del pañal, es contagiada por medio del canal del parto de la madre, cavidad bucal de progenitores, alimentos contaminados con levaduras incluyendo leche, a través de los que se inicia una colonización, del aparato digestivo para pasar más tarde a una posible infección superficial. Por efecto de la constante humedad y maceración de la piel por el uso pañales aparecen manchas rojas, difusas, brillantes, festoneadas, excoriadas, acompañadas de lesiones periféricas. Su evolución es progresiva y ocasionalmente pueden diseminarse.(8)

Región inguinal, submamaria y axilar. Intertrigo candidiásico.

Los pliegues situados en estas regiones presentan una humedad y maceración de la piel que favorecen en el adulto la infección por levaduras, con la ayuda de diversos factores. La infección en estas zonas puede ser confundida con dermatitis seborreica. El diagnóstico puede hacerse a partir de la observación, por examen microscópico directo, de escamas obtenidas por raspado.(8)

Paroniquia y oniquia.

Este tipo de infecciones son frecuentes en personas con determinados hábitos laborales que supongan el mantenimiento de un cierto grado de humedad en las manos, por periodos prolongados o en niños. Es posible que se vean afectados los pliegues periungueales.(8)

Micosis ungueales (onicomicosis).

Las onicomicosis constituyen una patología que llega a representar un 30% del total. Entre los hongos que pueden ser patógenos para las uñas encontramos dermatofitos, levaduras y otros como *Scopulariopsis brevicaulis*, *Scyntalidium dimidiatum*, *Aspergillus* spp, *Fusarium* spp, *Alternaria* spp, etc, pero es *Candida* el

más frecuente. La incidencia de este tipo de infecciones varía según los autores habiéndose descrito un 2,8-5% del total de población; el 20% entre 40 y 60 años; o el 17,3% del total de las infecciones fúngicas, siendo mayoritario en las uñas de las manos. La paroniquia y onicolisis son las dos formas clínicas más importantes y están frecuentemente producidas por levaduras del género *Cándida*, son una de las candidiasis superficiales de mayor presentación, siendo aislados con distinta frecuencia *C. albicans*, *C. guilliermondii*, *C. parapsilosis*, *C. kefyr*. De ellas *C. albicans* es el mayoritario y *C. parapsilosis* en la paroniquia. La onicomicosis es la forma clínica más importante entre pacientes ambulatorios e ingresados en los servicios de Dermatología. En Holanda el agente etiológico más importante de estas infecciones era *T. rubrum*, pero sin diferencia con *C. albicans* y en los Emiratos Árabes la presencia de *Cándida* como agentes etiológicos de onicomicosis era del 63 %. En un estudio multicéntrico de esta patología, se describe en uñas de pies de 427 pacientes muestras con diagnóstico clínico de onicomicosis, un porcentaje de levaduras (17,2% del total de infecciones fúngicas) del 12% debido a *C. parapsilosis*. Tasas superiores (16%) son atribuidas a *C. albicans* aunque sin embargo el 88, 1% de las levaduras de esta especie, se aislaron de uñas frente al resto hallados en escamas. La presencia de levaduras como agente etiológico es inferior a la de hongos dermatofitos, si bien es más frecuente el aislamiento de levaduras en uñas de manos y de hongos dermatofitos en las de los pies. La onicomicosis parece presentarse con mayor frecuencia en uñas de mujeres (59%-79,7%) que de varones (20,3%). Opuestamente los varones muestran una afectación en uñas de pies (60%-76 %). (8)

Otitis.

Las otitis externas crónicas pueden ser formas auriculares de infecciones por *Cándida* spp., sobre todo en casos de suprainfecciones micóticas del eccema seborreico. Se recomienda iniciar el tratamiento de estas micosis, eliminando así paralelamente los reservorios.(8)

Foliculitis.

Las candidiasis cutáneas generalizadas son típicas de pacientes inmunosuprimidos y se originan a partir de fuentes intestinales o bien orales. Diversas patologías aparecen asociadas a esta infección, que es en general una manifestación secundaria a una candidemia transitoria en pacientes adictos a drogas por vía parenteral. En cualquier caso se recomienda la identificación de levaduras a partir de muestras en los casos de dermatosis rebeldes, puesto que suele ser necesaria la eliminación de las levaduras, aunque se describe la curación espontánea de las lesiones pequeñas.(8)

2.2.1.3.2. CANDIDIASIS MUCOCUTANEA CRÓNICA.

La candidiasis mucocutánea crónica es una infección superficial múltiple, que se presenta en casos en los que existe alteración de la inmunidad celular timo dependiente. Se trata de una forma persistente de candidiasis que está mayoritariamente producida por *C. albicans* y que afecta la piel, uñas, membranas mucosas de pacientes con un sistema inmunitario reducido.(8)

2.2.1.3.3. CANDIDIASIS GENITAL.

La prevalencia de la infección genital por *Cándida* es superior en la mujer que en el hombre. En esta, los síntomas característicos (flujo, prurito, eritema, leucorrea, placas blancas) pueden acompañarse de eritema de labios, introito y tercio inferior de la vagina que en ocasiones puede extenderse hacia la región perineal y cara interna de los muslos. Se estima que el 75% de las mujeres padecen candidiasis vaginal, con una recurrencia del 40-50%, que a pesar de todo suelen responder bien a tratamiento local o tópico. La tasa de portadoras asintomáticas puede oscilar entre el 50% y el 90%, aislándose *C. albicans* en un 80-90% y *C. albicans* en un 5% con tasas de recurrencia del 30% . Probablemente nuevas técnicas diagnósticas como la PCR, permitan clarificar si esas recurrencias se deben a fallos terapéuticos, selección de cepas, o bien a nuevas colonizaciones. De este modo, los porcentajes de recurrencia en vaginitis, obtenidos por biotipado, descienden hasta

el 15% utilizando técnicas moleculares (genotipado) ya que se demuestra que el cuadro está producido por una cepa distinta. (8)

La candidosis genital tiene un origen endógeno y es complicado poder establecer la diferencia entre colonización saprofita y enfermedad a pesar de que actualmente, debido en especial a los factores predisponentes antes señalados, se considera una autentica colonización al igual que en las candidiasis orofaríngeas. Algunos estudios; establecen tasas del 19,8% entre los casos diagnosticados de enfermedades de transmisión sexual (ETS) para candidiasis genital en la mujer frente a un 11,6% en el varón. La divergencia de valores es amplia en este sentido, pues se estima que la candidosis vulvovaginal afecta de forma anual a cerca del 20% de las mujeres, teniendo una asociación con el inicio de la actividad sexual el 52%, en las que *C. albicans* es el agente etiológico mayoritario. En Brasil, el 90% de las muestras en vulvovaginitis eran positivas encontrándose como agentes etiológicos *C. albicans* y *C. tropicalis* en un porcentaje global del 93,3%. La recurrencia de esta infección alcanza tasas del 40-50% y es episódica en las tres cuartas partes de las mujeres a lo largo de su vida. En el varón, los síntomas de la balanopostitis candidiásica son prurito, eritema, edema con acompañamiento de posibles lesiones blancas y ocasionalmente erosiones y en él la prevalencia de las distintas especies del género *Cándida* se correlaciona con la candidosis vulvovaginal.(8)

2.2.1.3.4. OROFARÍNGEA

La candidosis oral se asocia a lactancia, a individuos inmunosuprimidos o en pacientes diabéticos, en los que aparecen placas blancas con una distribución que puede afectar a toda la mucosa orofaríngea y extenderse a vías respiratorias y esófago. Por otro lado, la estomatitis por *Candida* spp. se asocia al uso de prótesis dentales resultando afectada la zona del paladar con inflamación aguda. Otra manifestación clínica como la queilitis angular, se localiza en los ángulos de la boca en forma de eritemas y fisuras dolorosas. *Candida* spp. puede también ocasionar leucoplasia con lesiones crónicas situadas en los lados de los frenillos.(8)

2.2.1.4. EPIDEMIOLOGÍA Y ETIOLOGÍA DE LAS CANDIDIASIS

Pfaller y colaboradores señalan aumentos del 500% en las candidiasis en la década de los 80 coincidiendo con la aparición del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) y en la que el 95% de los pacientes, según otros investigadores, podrían padecer algún tipo de infección fúngica mucocutánea o sistémica. Aumentos cercanos al 487%, son atribuidos a las infecciones fúngicas hematológicas por el mismo autor. Este incremento afecta a la mortalidad, estancias hospitalarias y en suma al costo económico que supone el manejo de este tipo de pacientes. En el mismo estudio, se recopilan tasas de aislamiento de levaduras que oscilan entre el 15% y el 54% entre el personal de unidades de cuidados intensivos, lo que permite establecer la relación entre la presencia de portadores asintomáticos transmisores y la población de riesgo, además de la vía endógena. La transmisión vertical se ha demostrado, en áreas hospitalarias de neonatología aislándose *Candida spp* en el 63% de las madres y 33% de los niños, con un 14% de coincidencias entre madre e hijo para *C. albicans*.(8)

En todos los casos la posibilidad de contaminación y de infección se ha demostrado a partir del mantenimiento de la viabilidad de los patógenos en manos y en superficies. La posibilidad de infección también se ha demostrado de forma experimental a partir del contacto directo con manos (69%), con terceras personas (38%) y con superficies (90%). Esto basta para recomendar la aplicación de medidas de control preventivas que eviten la dispersión de levaduras y la contaminación horizontal. Éstas podrían ser también posibles vías de contagio en unidades de quemados puesto que se observa una coincidencia entre los aislamientos. Las cifras son particularmente llamativas, si se advierte que existe un 75% y 81 % de portadores de hongos en manos entre el personal de enfermería y otros trabajadores de hospitales, de los que en un 58% y 38% respectivamente, es posible aislar levaduras del género *Candida*. (8)

La importancia del género *Cándida* frente a otros agentes etiológicos de micosis superficiales, es patente en diversos estudios realizados en muestras

dermatológicas. Las tasas de aislamiento de levaduras, en muestras dermatológicas es variable según el origen como es el hecho de que el 43% de los aislamientos fue de piel (axilar, cuello, inguinal, mano, pie, submamario, frente a un 23,2% de origen oral y al 23,5% de onixis y perionixis . En lo relativo a las manifestaciones clínicas, la candidiasis vulvovaginal presenta incidencias que oscilan según autores entre el 8,2% y el 30,6%. *Candida albicans* es la especie aislada con mayor frecuencia de las muestras patológicas, pero cada vez más especies distintas a ella están siendo encontradas como agentes responsables de los distintos tipos de micosis. La emergencia de nuevas especies se relaciona con los tratamientos antifúngicos prolongados en pacientes hematológicos y afectados de SIDA.(8)

La gama de agentes etiológicos de micosis superficiales en enfermos inmunodeprimidos se amplía con la aparición de cuadros atípicos que dificultan el diagnóstico. Por otro lado, la sensibilidad de los aislamientos puede ser baja frente a algunos antifúngicos siendo un ejemplo el de *C. krusei* que tiene una reducida sensibilidad a antifúngicos azólicos. La realidad microbiológica, en especial el diagnóstico, tratamiento, incidencia y epidemiología de las micosis, dentro de las enfermedades infecciosas, está condicionada por variaciones geográficas y estacionales, conocimiento de los mecanismos de transmisión, disponibilidad de métodos adecuados de diagnóstico, medidas preventivas de control, tratamientos eficaces y el uso racional de los agentes antimicóticos. En la mayoría de estudios se pone de manifiesto el incremento de muestras recibidas, la superioridad de *C. albicans* sobre el resto de especies, así como la aparición de otras nuevas. *C. tropicalis* predomina en las muestras procedentes de aparato urinario mientras que *C. parapsilosis* lo hace en las de piel, uñas y sangre.(8)

2.2.2. ANTIFUNGICOS

El concepto de agente antifúngico o antimicótico engloba cualquier sustancia capaz de producir una alteración tal de las estructuras de una célula fúngica que consiga inhibir su desarrollo, alterando su viabilidad o capacidad de supervivencia, bien directa o indirectamente, lo que facilita el funcionamiento de

los sistemas de defensa del huésped. La síntesis de estos fármacos comenzó en el siglo XX y desde entonces no ha cesado el diseño de nuevas moléculas para combatir a las infecciones fúngicas invasoras, las cuales han aumentado sustancialmente en las últimas 2 décadas en relación con la aparición de la epidemia del SIDA, uso de quimioterapia intensiva en pacientes oncohematológicos, uso de fármacos antirrechazo en pacientes receptores de trasplante y la mayor utilización de dispositivos intravasculares. (9)

2.2.2.1. CLASIFICACIÓN DE LOS ANTIFÚNGICOS

Los antimicóticos incluyen una amplia variedad de sustancias con diferentes estructuras químicas y mecanismos de acción. La clasificación se realiza según criterios convencionales que atienden a su estructura en: polienos, azoles, alilaminas, entre otros (cuadro 1); de acuerdo con su origen en sustancias producidas por organismos vivos o derivados de síntesis química; de acuerdo con su espectro de acción en: amplio o restringido y de acuerdo con el sitio de acción. (9)

Tabla 1. Clasificación de los antifúngicos por su estructura

Antifungicos	Estructura
Polienos	Nistatina, natamicina, amfotericina B
Azoles	Imidazol: miconazol, clotrimazol
	Triazoles: fluconazol, itraconazol, ketoconazol
	Triazoles de segunda generación: voriconazol, ravuconazol, posaconazol
Alilaminas	Terbinafina, naftifina
Lipopéptidos	Papulacandinas
	Triterpenos glicosilados
	Equinocandinas: caspofungina, anidulofungina, micafungina
Pirimidinas fluoradas	Flucitosina
Otros	Yoduro de potasio, ciclopirox, tolnaftato, griseofulvin

Fuente: Gregorí Valdés, Bárbara Susana. Estructura y Actividad de los Antifungicos. (9)

Tabla 2. Clasificación de los antifúngicos por su sitio de acción en el hongo

Sitio de acción	Antifúngicos
Antifúngicos interactuando en pared celular	Lipopéptidos
Antifúngicos interactuando en membrana celular	Polienos, azoles, alilaminas
Antifúngicos interactuando en núcleo	Pirimidinas fluoradas

Fuente: Gregorí Valdés, Bárbara Susana. Estructura y Actividad de los Antifungicos. (9)

2.2.2.2. MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS ANTIFÚNGICOS

La gran similitud entre las células mamíferas y fúngicas resulta un problema a la hora de diseñar la molécula antifúngica, pues esta debe ser selectiva de la célula patógena y no de la célula humana sana. Los agentes antifúngicos comúnmente son utilizados ante infecciones de las mucosas de las cuales una de cuatro están relacionadas con hongos patógenos. El mecanismo de acción de los medicamentos que inhiben el crecimiento de hongos, depende del lugar en el que actúen, lo cual está relacionado con la estructura química del antifúngico. (9)

2.2.2.2.1. Acción del antifúngico sobre la membrana celular del hongo

La membrana celular de la célula humana así como la de los hongos, desempeña una importante función en la división celular y en el metabolismo. Las complejas partículas lipídicas llamadas esterolatos, son aproximadamente el 25 % de la membrana celular. Sin embargo, el contenido de esterol de la célula fúngica y mamífera es diferente. En las células de los mamíferos el colesterol es el esterol que predomina y en las células fúngicas el primario es el ergosterol. La diferencia del contenido de esteroles ha sido explotada como blanco de acción en los medicamentos antifúngicos. Dentro de ellos se tiene a los polienos, azoles y alilaminas.(9)

Polieno.

Los medicamentos que se encuentran en este grupo, se unen al ergosterol presente en la membrana celular fúngica, donde se forman poros que alteran la

permeabilidad de la membrana lo que permite una pérdida de proteínas, glúcidos y cationes monovalentes y divalentes, causas de la muerte celular. (9)

Azoles.

Estos inhiben a la citocromo P-450-3-A de la célula fúngica, a través de la inactivación de la enzima C-14-a-dimetilasa, con lo cual se interrumpe la síntesis del ergosterol en la membrana celular. Debido a la falta de ergosterol se comienzan a acumular esteroides tóxicos intermedios, aumenta la permeabilidad de la membrana y se interrumpe el crecimiento del hongo. (9)

Alilaminas.

Trabajan de forma similar a los azoles, conceptualmente ellas inhiben la síntesis del ergosterol. Sin embargo, este grupo actúa en un paso temprano de la síntesis del ergosterol. Las alilaminas inhiben a la enzima escualeno epoxidasa, de esta forma disminuye la concentración de ergosterol, aumentan los niveles de escualeno, aumenta la permeabilidad de la membrana celular, se interrumpe la organización celular y disminuye el crecimiento del hongo. (9)

2.2.2.2.2. Antifúngicos que actúan sobre la pared celular del hongo

Lipopéptidos. La pared celular del hongo es fundamental en su viabilidad y patogenicidad. Esta sirve como cubierta protectora, le provee morfología celular, facilita intercambio de iones, la filtración de proteínas y participa en metabolismo y catabolismo de nutrientes complejos. La ausencia de pared celular es otro de los blancos de acción en la terapia antifúngica. (9)

Desde el punto de vista estructural, la pared celular de los hongos está compuesta de un complejo protéico y polisacárido cuya composición varía en dependencia de la especie de hongo. La distribución de estas proteínas y carbohidratos en la matriz está en relación con la función de la pared celular y los procesos de osmosis y lisis. Los antifúngicos que actúan sobre ella lo hacen inhibiendo la síntesis de los glucanos a través de la inactivación de la enzima 1,3-

beta-glucano sintetasa. La falta de glucanos en la pared celular la vuelve débil e incapaz de soportar el estrés osmótico, por lo que muere.(9)

2.2.2.2.3. Antifúngicos que actúan sobre el núcleo de la célula fúngica

Antimetabolitos. Un clásico antimetabolito es la fluocitosina o 5-fluorocitosina. Este fármaco es transportado por la citosina permeasa en el citoplasma de la célula fúngica, donde se convierte en 5-fluorouracil (5-FU) por la citosina diaminasa. El 5-FU es fosforilado e incorporado dentro del RNA convirtiéndose en el dexosinucleotido, el cual inhibe a la timidilato sintetasa y de esta forma impide la síntesis de proteínas de la célula. También inhibe la síntesis de la proteína fúngica, reemplazando el uracil con 5-FU en el ARN fúngico. (9)

Agentes misceláneos. En esta clase se encuentra el griseofulvin, el cual inhibe la mitosis, al destruir el huso mitótico, necesario para efectuar la división celular.(9)

2.2.2.3. ESTRUCTURA DE LOS ANTIFÚNGICOS

Amfotericina B complejo lipídico (ABLC). Es una lactona macrocíclica con estructura poliénica (fig. 2). Como con las otras formulaciones de lípidos, la meta mayor de desarrollar ABLC ha sido lograr un compuesto con la más baja toxicidad y con una eficacia similar comparada con la del compuesto amfotericina B formulación convencional. (9)

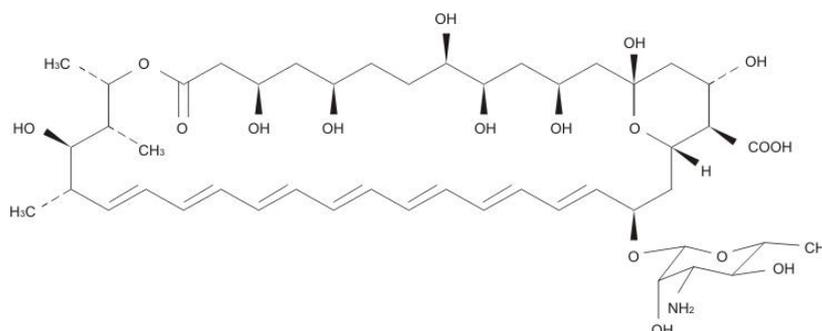


Figura 1. Estructura de la Amfotericina B.

ABLCL está compuesto de amfotericina del complejo B con el fosfatidilcolina del dimiristol y fosfatidilglicerol del dimiristol. La configuración de este complejo es como una cinta.(9)

Interacción con el sitio activo: la amfotericina B forma complejos con los ergosteroles de la membrana gracias a la conformación de cinta que presenta, quedando el ergosterol atrapado en ella. La amfotericina B como rodea al ergosterol puede asociarse con este a través de asociaciones intermoleculares del tipo Van der Waals tipo London entre la parte lipofílica del fármaco y del ergosterol. También pueden formarse puentes de hidrógeno entre las regiones hidrofílicas del fármaco.(9) La configuración en cinta de ABLCL la convierte en un complejo herméticamente condensado. Este complejo proporciona cantidad disminuida de droga libre y puede ser esta la causa de su reducida toxicidad. A pesar de ser mucho menos tóxico que la preparación convencional, puede causar efectos secundarios serios, incluyendo daño renal, reacciones alérgicas (ejemplo: fiebre, escalofríos, alteraciones de la presión sanguínea), daño en la médula ósea, náuseas, vómitos y dolor de cabeza. Este fármaco presenta muchos nombres comerciales. (9)

Tabla 3. Nombres comerciales de la Amfotericina B

Nombre	Nombre comercial
Amfotericina B	Fungizone
Amfotericina B liposomal	Abelcet
	AmBisome
	Amphotec

Fuente:

Las marcas de amfotericina B liposomal son menos tóxicas que amfotericina B estándar. Sin embargo, amfotericina B estándar actúa más rápidamente que cualquiera de los medicamentos liposomales y generalmente es el medicamento elegido cuando la candidiasis u otra infección por hongos son graves y ponen en riesgo la vida.(9)

Fluconazol.

Agente antifúngico ampliamente usado. Como otros triazoles, tiene 2 anillos que contienen 3 átomos de nitrógeno (fig. 3). El anillo bencénico presenta 2 flúor. Su peso molecular es relativamente bajo, 306,3 Da. Es una molécula polar y simétrica lo que favorece su hidrosolubilidad. Su aspecto es de polvo blanco y cristalino, es una base extraordinariamente débil (pKa 3,7) y no ionizable a pH fisiológico. Su buena solubilidad en agua le hace apto para administración endovenosa, penetrando muy bien en fluidos corporales. (9)

Interacción con el sitio activo. Este fármaco pudiera asociarse con sitios activos de la enzima a través de puente de hidrógeno entre el grupo C=O de la enzima y el grupo OH del fármaco, interacción que tiene una fuerza de unas 5 kcal/mol. (9)

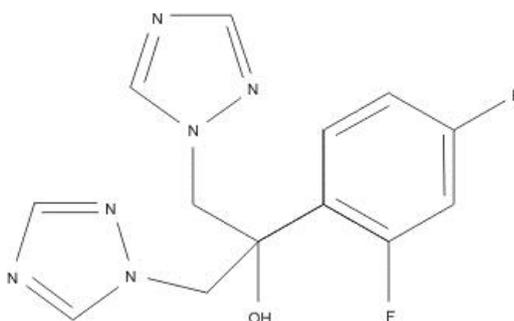


Figura 2. Estructura del Fluconazol.

Voriconazol.

Es un triazol de segunda generación de amplio espectro, derivado sintético del fluconazol (fig. 4). (9)

Interacción con el sitio activo: este fármaco se asocia con sitios activos de la enzima a través de puente de hidrógeno que se forma entre el grupo C=O electronegativo de la enzima y el hidróxilo del fármaco, así como también por posibles asociaciones Van der Waals CH₃ del fármaco y CH₃ de la enzima.(9)

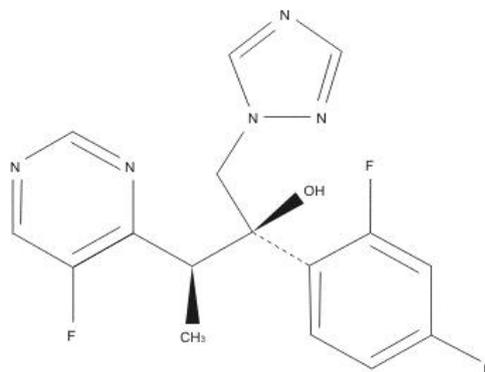


Figura 3. Estructura del Voriconazol.

Ketoconazol.

Agente antifúngico de imidazol (fig. 5). Como otros imidazoles, tiene 5 estructuras del anillo que contienen 2 átomos de nitrógeno. La formulación oral está disponible en EE.UU. desde 1981. El ketoconazol es el único miembro de la clase del imidazol que se usa actualmente para el tratamiento de infecciones sistémicas. Este antifúngico es un compuesto lipofílico, propiedad que le permite encontrarse en concentraciones altas en los tejidos grasos aunque sus concentraciones en el fluido cerebroespinal es pobre en presencia de inflamación. Su absorción oral y solubilidad es óptima a pH ácido gástrico. Se usó muy ampliamente antes del desarrollo de nuevos, menos tóxicos, y más eficaces compuestos del triazol como fluconazol e itraconazol, pero su utilización en estos momentos ha estado limitada. (9)

Interacción con el sitio activo: el ketokonazol pudiera asociarse con sitios activos de la enzima a través asociaciones Van der Waals CH_3 del fármaco y CH_3 de la enzima. El ketoconazol es una droga de segunda línea. La afinidad de este con las membranas celulares fúngicas es menor comparada con la del fluconazol e itraconazol. El ketoconazol tiene más potencial ante las membranas celulares de mamífero y por ello induce a la toxicidad. (9)

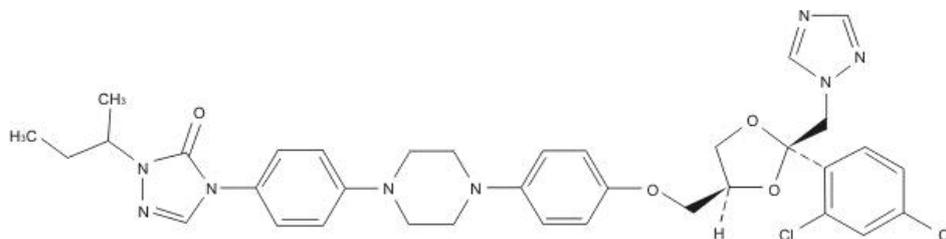


Figura 4. Estructura del Ketoconazol

Itraconazol.

Como otros triazoles, tiene 5 estructuras de anillo que contienen 3 átomos de nitrógeno (fig. 6). El itraconazol es un compuesto lipofílico que se distribuye en tejido grasos y su penetración en fluidos acuosos es limitada. (9)

Interacción con el sitio activo: este fármaco pudiera asociarse con sitios activos de la enzima a través de asociaciones Van der Waals CH_3 del fármaco y CH_3 de la enzima. Itraconazol se usa en el tratamiento de infecciones debido a la mayoría de las levaduras. Sus ventajas con respecto al fluconazol recaen en su actividad contra la mayoría de los *Aspergillus* y un subconjunto de *Cándida*. (9)

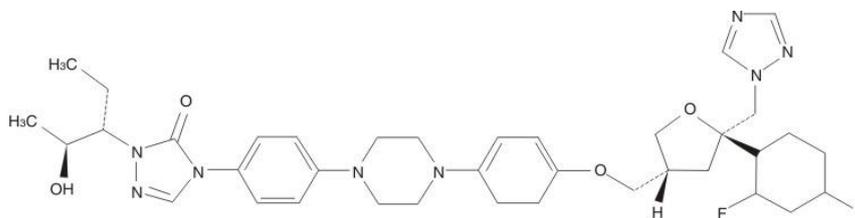


Figura 5. Estructura del Itraconazol

Posaconazol.

Anteriormente conocido como SCH 56592, este fármaco es un triazol que se relaciona desde el punto de vista estructural con el itraconazol (fig. 7). Está desarrollándose por los farmacéuticos del Schering-Parke y se encuentra actualmente en la fase III ensayos. Su nombre comercial no se ha anunciado. (9)

Interacción con el sitio activo: este fármaco se asocia con sitios activos de la enzima a través de puente de hidrógeno que se forma entre el grupo $\text{C}=\text{O}$ electronegativo

de la enzima y el OH del fármaco, así como por asociaciones Van der Waals CH_3 del fármaco y CH_3 de la enzima.(9)

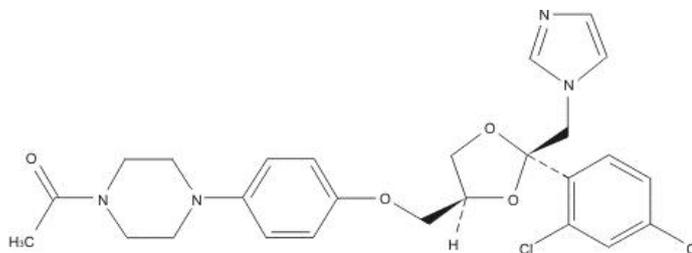


Figura 6: Estructura del Posaconazol.

Ravuconazol.

Anteriormente conocido como BMS-207147 y ER-30346, es desde el punto de vista estructural un triazol relacionado con el fluconazol y voriconazol (fig. 8). Está desarrollándose por Bristol-Myers Squibb para el uso oral. Su nombre comercial no se ha anunciado. (9)

Interacción con el sitio activo: este fármaco se asocia con sitios activos de la enzima a través de puente de hidrógeno que se forman entre el grupo $\text{C}=\text{O}$ electronegativo de la enzima y el hidrógeno activo del fármaco, así como también por asociaciones Van der Waals CH_3 del fármaco y CH_3 de la enzima.(9)

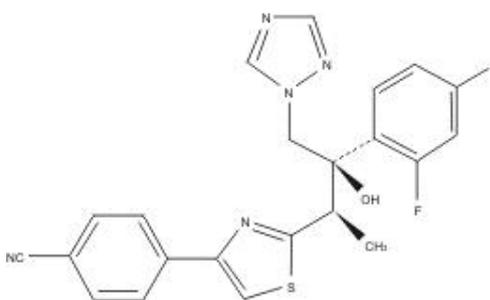


Figura 7: Estructura del Ravuconazol.

Terbinafina.

Los laboratorios SANDOZ, en su línea de investigación en la década de los 70, dio como resultado un grupo de antifúngicos sintéticos descubiertos accidentalmente

durante la investigación de un producto activo para el sistema nervioso central, que resultó ser un derivado cianil llamado naftifina, a partir del que se han elaborado diferentes sustancias activas frente a hongos, como la terbinafina. La fórmula química de la terbinafina es: [(E) -N(6,6-dimetil-Z-hepten-4-inil)-N-metil-1-naftalenmetanamida]. Es un antimicótico de reciente introducción (1991), empleado en el tratamiento de infecciones fúngicas superficiales, tanto de uso tópico como sistémico.(9)

Interacción con el sitio activo: se presume que ocurran asociaciones Van der Waals entre el CH₃ del fármaco y CH₃ de la enzima.(9)

La ventaja principal de terbinafina se debe a un alto margen de seguridad en el hombre porque no tiene ningún efecto inhibitorio en el sistema citocromo P-450; es más selectiva que los derivados azólicos como el ketoconazol. En roedores y perros no se ha divulgado ninguna toxicidad o teratogenicidad embrionaria o fetal. Además, terbinafina tiene un potencial relativamente bajo de interacción con otras drogas. (9)

Lipopéptidos.

Se han estudiados 3 familias de compuestos inhibidores de la síntesis de glucanos: papulacandinas, equinocandinas y triterpenos glicosilados. Todas estas sustancias son productos naturales derivados de los hongos.(9)

De la amplia variedad de familias de fármacos lipopéptidos, ha prosperado la investigación sobre las equinocandinas y se destacan como novedades importantes la aparición de la caspofungina, anidulofungina y micafungina. Las equinocandinas son lipopéptidos que fueron descubiertos en 1974. Estos lipopéptidos corresponden a hexapéptidos cíclicos, N- acilados con cadena de ácidos grasos de longitud variable. Recientemente ha sido aprobada para el tratamiento de la aspergilosis invasora la primera equinocandina, caspofungina acetato, cuyo nombre comercial es Cancidas.(9)

Este lipopéptido deriva de la fermentación producida por el hongo *Glarea lozoyensis*, como sucede con todas las equinocandinas. La inhibición específica de la síntesis de la β 1-3 glucano, componente fundamental de la pared celular de muchos hongos, tiene un efecto fungicida que no afecta a las células de mamíferos porque carecen de este compuesto.(9)

Caspofunginas.

Es el primer representante de una nueva clase de antifúngicos denominados equinocandinas que posee un nuevo mecanismo de acción: interfieren en la síntesis de la pared del hongo (fig. 9). (9)

Interacción con el sitio activo: formación de asociaciones por puente de hidrógeno entre los OH del fármaco y el grupo carbonilo de la enzima.(9)

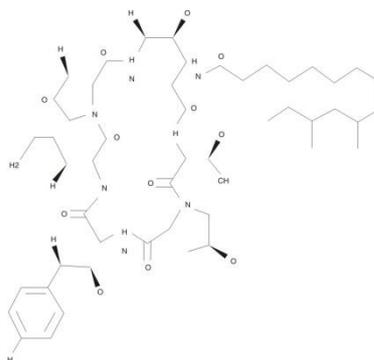


Figura 8. Estructura de la Caspofungina.

Micafungina.

Anteriormente conocido como FK463, el micafungina es un nuevo agente antifúngico bajo investigación (fig. 10). Es un inhibidor de síntesis de glucano estructural. (9)

Interacción con el sitio activo: son posibles las asociaciones por puente de hidrógeno entre los OH del fármaco y el grupo carbonilo de la enzima, así como asociaciones Van der Waals entre el CH₃ del fármaco y el CH₃ de la enzima. Ahora todo el segmento lipofílico del fármaco reacciona con la parte apolar de la enzima a

través de interacciones tipo London. En cambio, la parte hidrofílica puede tener interacciones por puentes de hidrógeno con la enzima.

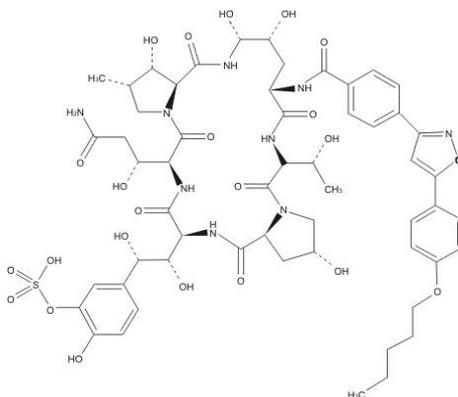


Figura 9: Estructura de la Micafungina.

Flucitosina.

Este antifúngico se desarrolló en la década de los 50, como un potencial agente antineoplásico. La fluocitosina fue ineficiente como antitumoral pero se demostró su actividad antifúngica. Es químicamente una pirimidina (fig. 11). Se comercializa como Ancobon™ por los Laboratorios de Roche. (9)

Interacción con el sitio activo: formación de enlace covalente entre el grupo NH_2 del fármaco y el carbonilo de la enzima, esta unión es irreversible. (9)

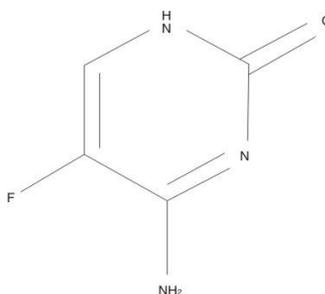


Figura 10: Estructura de la Flucitosina.

Griseofulvin.

Primer agente antifúngico aislado de un *Penicillium* en 1939 (fig. 12). El compuesto es insoluble en agua. Se deposita principalmente en las células precursoras de queratina.

Se comercializa como Grifulvin V™ Ortho Dermatological, Fulvicin U/F™ y Grisactin™ Wyeth-Ayerst, Gris-PEG™ Pedinol, Fulvicin P/G™ y Grisactin Ultra™. (9)

Griseofulvin ha sido la droga de primera línea para el tratamiento de dermatofitosis durante muchos años. Sin embargo, comparado con el itraconazol y la terbinafina, su uso ha estado limitado. Las ventajas de estos nuevos agentes encima del griseofulvin recaen en su reducida toxicidad, la eficacia reforzada y una terapia de corta duración. (9)

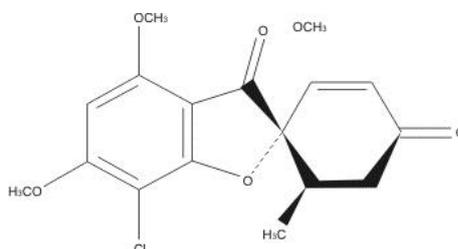


Figura 11: Estructura del Griseofulvin.

2.2.2.4. RELACIÓN ESTRUCTURA-FUNCIÓN DE LOS ANTIFÚNGICOS

Las estructuras de los antifúngicos tienen gran variedad pero la presencia de ciclos de 5 átomos en los cuales el nitrógeno o azufre forman parte del ciclo, pudiera considerarse un grupo farmacóforo, pues en ausencia de este las moléculas se pierden su actividad biológica contra los hongos. En muchos casos la aparición de anillos bencénicos con sustituyentes halogenados como cloro o flúor, cercanos al anillo de imidazol o triazol, ayudan a aumentar la respuesta biológica de la

molécula, pues le confieren lipofilia y mayor eficiencia frente a infecciones fúngicas, ejemplo que se aprecia en los azoles. (9)

Las pirimidinas constituyen otro grupo con actividad antifúngica a partir del cual se pudieran diseñar muchos fármacos de igual actividad farmacológica. Las estructuras que forman ciclos en los cuales se repite el grupo amida también le confieren a la molécula actividad antifúngica, tal es el caso de los lipopéptidos. (9)

Otra estructura que ha servido para el diseño de moléculas antifúngicas es aquella que contiene planos ortogonales, llamadas espirocompuestos, y un ejemplo de ello lo es el griseofulvin. Ante el diseño de fármacos con actividad biológica, los estudios QSAR son de gran importancia así como los de susceptibilidad, la unión de todos garantiza el desarrollo indetenible de agentes antifúngicos, el cual es cada vez más acelerado debido a las infecciones resistentes de muchos hongos. (9)

2.2.3. SENSIBILIDAD A LOS ANTIFUNGICOS

Durante las últimas décadas el aumento en la prevalencia de las infecciones fúngicas ha sido constante. Los motivos son varios, pero entre ellos destacan el incremento de pacientes inmunosuprimidos, así como de las técnicas diagnósticas y de las estrategias terapéuticas, que han aumentado la población susceptible de sufrir una micosis invasiva. Por tal razón, el establecimiento de un método reproducible in vitro para medir la susceptibilidad antimicrobiana es una herramienta importante para la identificación de microorganismos biológicamente resistentes y seleccionar la terapia antimicrobiana óptima. (10)

2.2.3.1. PAPEL DE LOS MÉTODOS DE SENSIBILIDAD ANTIFÚNGICOS

En comparación con la terapia antibacteriana, los tratamientos antifúngicos son limitados en cuanto a su eficacia y también son pocos los fármacos disponibles. Por otra parte, a diferencia de las bacterias, cuya resistencia emerge rápidamente, los hongos no se vuelven resistentes prontamente, debido a su largo tiempo de replicación. (10)

En la actualidad, la emergencia de resistencia antimicótica se debe, principalmente, al reciente aumento de especies con resistencia natural y a la selección de cepas resistentes durante la terapia antimicótica. Sin embargo, con el uso crónico de tratamientos antifúngicos, principalmente en pacientes inmunosuprimidos, se ha generado menor susceptibilidad y se ha establecido cierta resistencia a los azoles, por parte de algunos aislamientos.(10)

Así también, el uso de azoles en medicina, agricultura y salud animal, ha producido una selección y diseminación de microorganismos resistentes. Para enfrentar este reto es necesario entender los mecanismos de resistencia antifúngica, además de realizar el aislamiento microbiológico de los microorganismos patógenos, junto con pruebas de sensibilidad antifúngica.(10)

2.2.3.2. MÉTODOS DE SENSIBILIDAD ANTIFÚNGICA

2.2.3.2.1. Métodos de dilución en caldo

Anteriormente se empleaban métodos no estandarizados de susceptibilidad a los antifúngicos, los cuales eran inconsistentes y muy poco reproducibles; esto debido a los múltiples factores que influyen en dichos ensayos, como el tamaño del inóculo, la composición y pH del medio, el formato de la prueba y la temperatura de incubación. (10)

En 1992 se publicó en Estados Unidos el primer documento estándar internacional para susceptibilidad de levaduras elaborado por el National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS), actualmente Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) basado en un método de macrodilución en caldo (adaptado posteriormente a microdilución). Este documento (denominado M27-A) fue aprobado en 1997 para estudiar especies de *Candida*, hongos filamentosos y en determinados puntos de corte permite medir las concentraciones inhibitorias mínimas (CIM) (definida como concentración mínima de un antimicótico expresada en g/mL, que inhibirá o reducirá el crecimiento de un moho

o levadura in vitro de las principales especies de levaduras oportunistas [*Candida* spp, *Cryptococcus neoformans*] y hongos filamentosos microscópicos. (10)

Además, en los últimos años, se ha logrado estandarizar el método de difusión en agar en el documento M-44 del CLSI. Más recientemente, el European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) ha aprobado metodologías de referencia para algunos compuestos antifúngicos. (10)

Los métodos de dilución en caldo constituyen el estándar de oro para determinar la susceptibilidad in vitro, tanto de levaduras como de hongos filamentosos y miden la concentración inhibitoria mínima de distintos fármacos antifúngicos, como anfotericina B, fluocitosina, fluconazol, ketoconazol, itraconazol y los nuevos triazoles como voriconazol, posaconazol y ravuconazol. (10)

El método EUCAST ha demostrado equivalencia al CLSI, en materia de levaduras no fermentadoras y por lo tanto, sólo ha sido validado para *Candida* spp. (10)

Varios de los trabajos que han comparado el CLSI con el EUCAST, han encontrado una concordancia esencial (concordancia dentro de \pm una dilución del sistema evaluado y el método de referencia) que va desde 96,9% (voriconazol) hasta 98,6 % (fluconazol) para especies de *Candida*. (10)

Pfaller y colaboradores también hallaron una excelente concordancia categórica (concordancia entre los resultados interpretados del test evaluado y el método de referencia) entre ambos métodos y especies de *Candida*; la cual variaba entre 90,8 % y 99,2 % para todas las comparaciones entre el EUCAST y el CLSI, empleando fluconazol, posaconazol y voriconazol, en cultivos de *C. albicans*, *C. Glabrata*, *C parapsilosis*, *C tropicalis* y *C. Krusei*. Para la medición de dicha concordancia categórica se emplearon valores de corte epidemiológico (VCE) previamente determinados.(10)

Estos valores separan las poblaciones que carecen o no expresan mecanismos de resistencia, de aquellas que sí los presentan y expresan. Los puntos de corte que definen la categoría clínica sensible no necesariamente han de coincidir con los VCE. (10)

Ambos métodos de dilución en caldo, EUCAST y CLSI, han demostrado ser comparables al predecir falla terapéutica cuando se determina una CIM > 4 mcg/ml luego de 24 horas de tratamiento con fluconazol. Demostrándose un 91,6 % de tasa de éxito cuando la CIM es < de 2 mcg/ml, 82,7% para una CIM de 4 mcg/ml y sólo 37,3% de éxito cuando la CIM es 8 mcg/ml. Ambos estándares son cultivados en el mismo medio (RPMI 1640 con glutamina, sin bicarbonato y con una concentración de glucosa de 0,2 % y 2 %, CLSI y EUCAST, respectivamente) y se incuban a una temperatura de 35-37 °C. Sin embargo, difieren en su metodología para evaluar susceptibilidad de levaduras fermentadoras como *Candida* spp y el tiempo de incubación (24 horas para EUCAST y 48 horas para el estándar CLSI), pues el primero utiliza un inóculo mayor, el fondo del pocillo de la placa de microdilución (plano para EUCAST y redondo para CLSI) y en su lectura (espectrofotométrica en EUCAST, visual en CLSI). (10)

Desde el punto de vista práctico, el método EUCAST es menos laborioso, más fácil de interpretar y arroja resultados definitivos a las 24 horas de incubación. Recientemente, se han realizado estudios para validar la lectura de las CIM de levaduras del género *Cándida* a las 24 horas, utilizando el método del CLSI con buenos resultados.(10)

Las desventajas de las pruebas de susceptibilidad basados en microdilución son:

- Fallas en discriminar cepas resistentes a anfotericina B (el uso de medio AM3 o de Etest® es mejor).
- Aún falta por establecer puntos de corte a varios hongos y fármacos antifúngicos.

- Crecimiento residual descrito con fármacos fungistáticos como los azoles y la fluorocitosina.
- Problemas de crecimiento en determinadas especies como *C. neoformans* y otras levaduras.(10)

2.2.3.2.2. Métodos de difusión de disco

Es un método simple, idóneo para ser realizado en agentes solubles en agua como flucitosina, fluconazol y voriconazol. Fue estandarizado por el CLSI en el documento M44-P para especies de *Cándida*. Este método provee una zona de inhibición y la medida de ésta puede ser correlacionada con el valor de CIM, el cual fue demostrado por varios miles de levaduras aisladas en un estudio multinacional. La desventaja es que sólo existen puntos de corte para fluconazol y voriconazol. La utilización de azul de metileno, disperso en la superficie de la placa, parece mejorar los límites de la zona de inhibición y facilitar la lectura. (10)

2.2.3.2.3. Métodos comerciales

Etest Es uno de los métodos más utilizados debido a su fácil implementación y lectura. Actualmente se encuentra aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) para susceptibilidad in vitro de *Candida* spp contra fluconazol e itraconazol. Involucra la inoculación del hongo en la superficie de un agar, seguido de la aplicación de una tira plástica impregnada con un gradiente de concentración del antifúngico, lo cual permite determinar la CIM. Luego, la placa se incuba a 37 °C por 24-48 h y se genera una elipse de inhibición que permite obtener la CIM. Se ha utilizado en levaduras y en hongos filamentosos y mide la CIM a la anfotericina B, fluconazol, itraconazol, flucitosina, voriconazol, posaconazol y caspofungina. (10)

Este método ha sido uno de los más eficaces comparado con el método de referencia de microdilución para detectar resistencia a anfotericina B en especies de *Candida*. Presenta dificultades en la lectura con *C. tropicalis*, *C. neoformans* y *Trichosporon asahii*. Además, estudios recientes han fallado en validar la

correlación entre el curso clínico y la resistencia in vitro determinada por Etest o por métodos de microdilución CLSI.(10)

2.2.3.2.4. Otros métodos comerciales

El método comercial cuyo formato se asemeja más a la metodología del CLSI es el *Sensitre®YeastOne (TREK Diagnostic Systems)*. Ha sido aprobado por la FDA y se basa en la microdilución en caldo, pero con un sustrato cromogénico para facilitar la interpretación de la CIM. (10)

Incluye el uso de medio RPMI suplementado con glucosa e incorporación de azul alamar como indicador colorimétrico de oxidación-reducción. En este sistema, el color rojo indica crecimiento, mientras que el púrpura revela inhibición. Esta prueba ha sido investigada para la evaluación de la sensibilidad de *Candida* spp. a la anfotericina B, flucitosina, fluconazol, itraconazol, y más recientemente contra voriconazol, caspofungina y posaconazol, con buenos porcentajes de equivalencia cuando se compara con el estándar CLSI.(10)

Otro método disponible en Colombia, junto con el Etest®, es el Vitek 2® (Biomérieux), que es un método automatizado para determinar la CIM, utilizando una lectura espectrofotométrica. Tiene la ventaja de encontrarse acoplado a la identificación de levaduras y ha demostrado tener un alto nivel de reproductibilidad y equivalencia comparado con el CLSI. Además, los resultados pueden obtenerse a partir de las 10 hasta las 26 horas de incubación.(10)

2.2.3.2.5. Vitek 2

Las tarjetas del sistema Vitek 2 AST YSO1 contienen una serie de diluciones seriadas de AMB (0,25 a 16 µg/ml), VCZ (0,125 a 8 µg/ml) y FCZ (1 a 64 µg/ml), provistas por el fabricante. Estas se conservaron a 2-8 °C hasta el momento de ser utilizadas. Cada aislamiento se subcultiva en agar Sabouraud glucosado y se incula durante 48 h a 35 °C, para asegurar su pureza y viabilidad. Se

realiza luego un segundo repique en el mismo medio de cultivo, que fue incubado 24 h a 35 °C.

El inóculo para realizar el método de microdilución (CLSI) se prepara a partir de una suspensión de colonias de levaduras crecidas durante 24 h en agar Sabouraud glucosado en 5ml de solución fisiológica estéril. La suspensión se ajusta a una turbidez equivalente a 0,5 de la escala de McFarland, y se realiza una dilución posterior 1/1000 en RPMI para obtener una concentración $1-5 \times 10$ UFC/ml (doble de la concentración final). El inóculo para el sistema Vitek 2 fue preparado a partir de una suspensión de levaduras en 3 ml de solución fisiológica-agua destilada (1:1), hasta una turbidez equivalente a 1,8-2,2 de McFarland, utilizando el instrumento DensiCheck® (bioMérieux). Cada suspensión fue diluida apropiadamente, transfiriendo 280 µl a un tubo con 3 ml de solución fisiológica-agua destilada (1:1).

El inóculo preparado se dispensa en la tarjeta AST YSO1 a través de un tubo de poliestireno estéril. Los cassettes son colocados en el instrumento Vitek 2; las tarjetas se llenan e incuban en el equipo y luego se leen por espectrofotometría. El tiempo de incubación varía de 11,7 a 26,5 h (promedio 15,5 h), en función de la tasa de crecimiento en el pocillo libre de droga. Los resultados de CIM se expresaron en µg/ml, de acuerdo a lo procesado por el software del aparato.(11)

2.2.3.3. INDICACIONES DE LOS ESTUDIOS DE SENSIBILIDAD A LOS ANTIFÚNGICOS

No existen indicaciones estrictas para hacer estudios de sensibilidad y las recomendaciones se basan en opiniones de expertos, conferencias de consenso y estudios controlados con muestras reducidas. Algunos autores recomiendan realizar estudios de sensibilidad en: (10)

- Estudios de vigilancia epidemiológica que permitan conocer los perfiles de susceptibilidad y resistencia de cepas clínicas, aisladas principalmente de infecciones invasoras en un país o zona geográfica. De esta forma se pueden establecer cuáles son los tratamientos iniciales más adecuados o si se debe

cambiar de tratamiento una vez que se ha identificado la especie (sensibilidad predecible).

- Todas las cepas que proceden de infecciones invasivas o de enfermos con algún tipo de inmunosupresión.
- Casos de fracaso terapéutico.
- Enfermos que han recibido profilaxis antifúngica previa.
- Casos en los que se ha aislado una especie poco frecuente, de la que se desconoce su espectro de sensibilidad in vitro o que presentan alta resistencia a medicamentos antifúngicos.
- Determinar el nivel de resistencia frente a nuevos compuestos con actividad antifúngica.

En estas situaciones, el estudio de sensibilidad puede ayudar a elegir el tratamiento más adecuado o incluso a variar la estrategia terapéutica específica, aumentando la dosis del antifúngico, cambiando de fármaco o instaurando una terapia combinada.(10)

2.2.3.4. PERFILES DE SUSCEPTIBILIDAD IN VITRO DE LOS DIFERENTES MEDICAMENTOS ANTIFÚNGICOS

2.2.3.4.1. Anfotericina B

Es un antifúngico de amplio espectro de la familia de los polienos. Actúa contra casi todos los hongos causantes de micosis endémicos y oportunistas. Las excepciones son *Candida lusitanae* y algunos patógenos emergentes como *Trichosporon asahii*, *Fusarium* spp., *Pseudallescheria boydii*, *Scedosporium prolificans*, y *Paecilomyces lilacinus*. Reportes más recientes han sugerido que *C.glabrata* y *C. krusei* podrían ser menos susceptibles a la anfotericina B que otras especies de levaduras. También *Aspergillus terreus* y *Scedosporium apiospermum* han demostrado una reducida susceptibilidad in vitro a la anfotericina B y aun así responden mejor in vivo que otros agentes. La resistencia a anfotericina puede ser primaria o secundaria. La primera es la más frecuente y se debe principalmente a alteraciones en el ergosterol que forma la membrana. La descripción de resistencia

secundaria se restringe a casos anecdóticos de pacientes que habían recibido polienos no reabsorbibles como profilaxis antifúngica. Los datos disponibles sugieren que la anfotericina B debe ser suministrada en dosis diarias y que para el éxito de la terapia se deben alcanzar concentraciones elevadas. Las infusiones prolongadas deben evitarse y las dosis de escalamiento parecen ser útiles en las infecciones clínicamente refractarias. (10)

2.2.3.4.2. Azoles

Los triazoles son efectivos contra los dermatofitos, *C. albicans*, especies no *C. albicans* s., *Cryptococcus neoformans* y hongos dimórficos endémicos. El fluconazol es inefectivo contra todos los mohos, mientras que itraconazol, voriconazol, posaconazol y ravuconazol, ofrecen una mejor actividad. La susceptibilidad in vitro del posaconazol ha demostrado una excelente efectividad contra *Aspergillus* spp., *Fusarium* spp., *Zigomicetos* (incluyendo *Rhizopus*, *Absidia* y *Cunninghamella* spp.) y *Scedosporium apiospermum*. Sin embargo, no es efectivo para *S. prolificans*, que es refractario a todos los antifúngicos disponibles. La efectividad in vitro de posaconazol es superior a voriconazol contra de *Fusarium* spp. y *Zigomicetos*. Esta actividad ha sido demostrada clínicamente en varios estudios utilizando posaconazol para el tratamiento de fusariosis y otras infecciones fúngicas refractarias. Con respecto a las levaduras, el tratamiento con derivados azólicos ha sido asociado con la nueva emergencia de *Candida krusei* (la cual es innatamente resistente a fluconazol) y *Candida glabrata* (que puede tener resistencia innata o desarrollarla rápidamente mediante generación de bombas de eflujo del medicamento). Las curvas de dispersión de CIM de voriconazol o posaconazol versus CIM de fluconazol para *C. glabrata* muestran altos niveles de correlación, sugiriendo que el aislamiento de ésta, a menudo muestra reducida susceptibilidad, aunque no necesariamente resistencia completa a los otros azoles. Esto no es cierto para *C. krusei*, la cual, a pesar de ser innatamente resistente a fluconazol, es susceptible a voriconazol y posaconazol. Antes de la introducción del tratamiento antirretroviral altamente efectivo para el VIH (HAART, por sus siglas en inglés), la resistencia emergente a los azoles en contra de *C. albicans* de

la cavidad oral era un problema; sin embargo, esta infección ha venido en descenso en los últimos años. Concomitantemente, se ha reconocido que altas dosis con regímenes cortos de azoles disminuyen el riesgo de resistencia. También ha habido reportes de resistencia a *Cryptococcus neoformans* en pacientes con VIH con tratamientos prolongados con fluconazol. Sin embargo, a pesar del tratamiento supresor a largo plazo con fluconazol en este grupo de pacientes, no han surgido problemas clínicos serios y la resistencia es raramente la causa de las recaídas. (10)

2.2.3.4.3. Equinocandinas

Hay tres equinocandinas disponibles en la práctica clínica: caspofungina, micofungina y anidulafungina. Los tres medicamentos han demostrado buena efectividad contra *Candida* spp. y *Aspergillus* spp, pero poca actividad para otros géneros de levaduras. En particular, los basidiomicetos como *Cryptococcus* spp., *Rhodotorula* spp. y *Trichosporon* spp., los mohos del género *Fusarium* y los zigomicetos demostraron resistencia innata a este tipo de agentes. Las ventajas de las equinocandinas son considerables debido a sus excelentes perfiles de seguridad; además, con micafungina y anidulafungina es posible escalar sus dosis por encima de la dosis estándar. Como resultado, las equinocandinas tienden a ser usadas en combinación con otros antifúngicos en el manejo de afecciones por mohos. Hasta el momento hay pocos reportes de fallas clínicas debido a la emergencia de resistencia a esta clase de agentes. (10)

2.2.4. SECRECIÓN

La secreción es el proceso de segregación, elaboración y liberación al exterior de sustancias químicas de una célula. También puede hacer referencia a la propia sustancia química secretada, que puede ser una hormona, un neurotransmisor, una glucoproteína, etc. En contraste con la excreción, la sustancia puede tener una cierta función, más que ser un desecho. El proceso de secreción implica la fusión de vesículas (que contienen la sustancia que hay que secretar) con la membrana citoplasmática de la célula, liberándose así el contenido de la vesícula al exterior de la célula. La secreción en humanos incluye, por ejemplo: (12)

- En el tracto gastrointestinal: enzimas digestivas y ácido gástrico.
- En los pulmones: surfactante.

2.2.4.1. Mecanismo

En los humanos, como en todos los organismos eucarióticos, se da un proceso muy evolucionado de secreción. Las proteínas destinadas al exterior se sintetizan en los ribosomas adosados al retículo endoplásmico rugoso. Cuando son sintetizadas, estas proteínas se desplazan al lumen del retículo endoplásmico, donde son glucosiladas. Las chaperonas ayudan al plegado de la proteína. Las proteínas mal plegadas son identificadas en este punto y retrotranslocadas hacia el citosol, donde son degradadas por un proteasoma. Las vesículas que contienen las proteínas correctamente plegadas entran en el aparato Golgi. En el aparato de Golgi, la glucosilación de las proteínas se modifica, y pueden tener lugar nuevas modificaciones post-translacionales, como la ruptura y funcionalización. Las proteínas pasan entonces a vesículas secretoras que viajan a lo largo del citoesqueleto hasta el borde de la célula. En las vesículas secretoras pueden producirse más modificaciones (por ejemplo, la insulina es obtenida a partir de la proinsulina). Finalmente, las vesículas se fusionan con la membrana celular en una estructura llamada porosoma, en un proceso conocido como exocitosis, vertiendo sus contenidos fuera de la célula. (12)

2.2.4.2. Control de la secreción

El gradiente de pH ejerce un control bioquímico estricto sobre el proceso: el pH del citosol es de 7.4, el del retículo endoplásmico es de 7.0, y el del aparato de Golgi 6.5. Las vesículas secretoras tienen pHs entre 5.0 y 6.0. Algunas vesículas secretoras evolucionan a lisosomas, que tienen un pH de 4.8. (12)

2.2.4.3. Células secretoras

Muchos tipos de células humanas tienen la capacidad de ser secretoras. Son células con un retículo endoplásmico y un aparato de Golgi bien desarrollados para poder ejecutar su función. La secreción que concierne a todas las células se llama

constitutiva, mientras que si es específica de ciertas células diferenciadas recibe el nombre de secreción controlada. La secreción no es exclusiva de los eucariotas, sino que también se da en bacterias. (12)

2.2.4.4. Tipos de secreciones

Si las sustancias son enviadas al exterior del cuerpo o de las mucosas, se habla de secreción exocrina. Si, por el contrario, quedan dentro del cuerpo (por ejemplo, la sangre), se habla de secreción endocrina (también de secreción interior o increción). Dependiendo de cómo se forma la secreción también se pueden distinguir varios tipos: (12)

- Avesicular: sin vesículas (por ejemplo, la bilis).
- Merocrina o ecrina: Pequeñas vesículas llenas de la sustancia se funden con la membrana (exocitosis). En este proceso, las células no pierden ninguna parte de la membrana celular y ningún o muy poco citoplasma. El sudor es un ejemplo de secreción merocrina.
- Apocrina: Vesículas llenas de la sustancia se unen al citoplasma que rodea la membrana celular de las glándulas. En el proceso, las células pierden parte de la membrana celular y el citoplasma. Ejemplos: glándula de leche, glándulas de olor de la piel, así como la próstata).
- Holocrina: Toda la célula se dedica a la formación de la secreción, y se pierde. La secreción llena la célula y, finalmente, se descompone. Ejemplos: glándulas de sebo, bocio. (12)

A nivel celular también hay que distinguir entre dos tipos de secreción:

- Constitutiva: las sustancias sintetizadas (proteínas, lípidos) se secretan sin pausa ni señal específica. Este tipo de secreción se da en todas las células.
- Regulada: las sustancias sintetizadas necesitan de una señal específica (como el paso de iones o el acople entre una hormona y su receptor) para ser secretadas. Se da en las células de las glándulas endocrinas y exocrinas, en los macrófagos y en algunos tipos de leucocitos y neuronas.(12)

Secreción no clásica

Hay muchas proteínas como la FGF1 (aFGF), FGF2 (bFGF), interleukina 1 (IL1), etc, que no tienen una secuencia de señales. No usan el camino clásico del retículo endoplásmico al aparato de Golgi sino que son secretadas por rutas no clásicas. (12)

2.2.4.5. Esputo

El esputo es una materia procedente de las vías respiratorias inferiores, que llega a la boca por expectoración. El esputo es una secreción que se produce en los pulmones y en los bronquios (tubos que transportan el aire al pulmón) y que se expulsa cuando se presenta tos profunda. Esta secreción con apariencia de moco puede llegar a infectarse teñirse de sangre o contener células anormales que pueden llevar a un diagnóstico. (13).

2.2.4.6. Cateter Venoso Central

El catéter central de inserción periférica es un dispositivo intravenoso insertado por medio de una vena superficial y progresa hasta la vena cava superior o inferior. Es largo, maleable, radiopaco, hecho con material biocompatible y bioestable. A pesar de las inúmeras ventajas, existen complicaciones que pueden comprometer el uso del dispositivo. Las complicaciones encontradas fueron oclusión, flebitis, posicionamiento incorrecto, sepsis, trombosis, infección local, fractura del catéter, embolia y dificultad de la remoción del catete. Muchas de estas complicaciones fueron relacionadas a la técnica aséptica y manipulación inadecuada del dispositivo. (14)

2.2.4.7. Secreción Bronquial

Las secreciones bronquiales son un mecanismo de defensa de la mucosa bronquial que genera moco para atrapar partículas y expulsarlas por medio de la tos. En pacientes sometidos de ventilación mecánica por medio de tubos endotraqueales, este mecanismo de expulsar las secreciones sobrantes está abolido y hay que extraerlas manualmente por medio de succión del tubo endotraqueal que ocluyen

parcial o totalmente la vía aérea e impiden que se realice una correcta ventilación. (15)

2.2.4.8. Secreción de herida operatoria

El cultivo de las secreciones de heridas es un análisis que permite detectar gérmenes, como bacterias, hongos o virus, en una herida abierta o en un absceso. Las caídas, mordeduras o quemaduras pueden dejar heridas abiertas, en las cuales la piel se ha cortado, perforado o rasgado. Otro tipo de herida abierta es la incisión de una cirugía.

Las heridas se pueden infectar con gérmenes y esto provoca dolor, hinchazón, calor y enrojecimiento alrededor de la herida. La infección también puede llevar a la acumulación y secreción de pus (un líquido amarillento, de olor desagradable) en la herida.

Los cultivos de las secreciones de las heridas permiten saber qué tipo de germen está provocando la infección y ayudan a determinar cuál es el tratamiento más adecuado. (16)

2.2.4.9. Secreción vaginal

La secreción vaginal (o flujo) es el fluido lubricante que se produce para reducir la fricción durante las relaciones sexuales. A menudo tiene lugar durante la excitación sexual femenina. La sequedad vaginal es un trastorno en el cual esta lubricación es insuficiente. Sin embargo, la secreción puede variar en consistencia, textura, color y olor, según diversos factores como la excitación sexual, el tiempo del ciclo menstrual, la presencia de una infección y la dieta. La secreción vaginal es ligeramente ácida y puede hacerse más ácida con ciertas enfermedades de transmisión sexual. El pH normal del fluido vaginal está entre 3.8 y 4.5, mientras que en el semen masculino es de entre 7.2 y 8.0 (una sustancia neutra tiene un pH de 7.0). (17)

2.2.4.10. Secreción faríngea

La faringe es poblada normalmente por streptococcus del grupo A en adultos jóvenes y niños. Estas bacterias pueden ser streptococcus pyogenes o streptococcus anginosus, aunque hasta hoy no se cree que S. anginosus pueda producir faringitis. (18)

2.2.4.11. Secreción uretral

Es un examen de laboratorio que se lleva a cabo en los hombres adultos y jóvenes para identificar microorganismos en la uretra que estén causando una infección (uretritis). La uretra es el conducto que drena la orina desde la vejiga. (18)

CAPÍTULO III

VARIABLES Y DEFINICIONES OPERACIONALES

3.1. VARIABLES

3.1.1. Variables de estudio

- Tipo de cándida
- Sensibilidad antifúngica

3.1.2. Variables clasificatorias

- Sexo
- Edad
- Institución
- Procedencia
- Servicio
- Secreciones
- Meses
- Años

3.2 Operacionalización de las variables.

Tabla 4: Operacionalización de variables

VARIABLES	INDICADORES	CATEGORIZACIÓN	ESCALA
Variables de estudio	Tipos de cándida	<ul style="list-style-type: none"> • C. Albicans • C. Tropicalis • C. Glabrata • C. Lucitaniae • C. Parapsilosis • C. Dubliniensis • C. Guilliermondii 	Nominal
	Sensibilidad antifúngica	<ul style="list-style-type: none"> • Sensible • Resistente • Intemedio 	Nominal
Variables clasificatorias	Sexo	<ul style="list-style-type: none"> • Femenino • Masculino 	Nominal
	Edad	<ul style="list-style-type: none"> • < 30 días • 31 días a 15 años • 16 – 30 años • 31 – 45 años • 46 -60 años • 61 -75 años • >76 años 	Intervalo

	Institución	<ul style="list-style-type: none"> • HADC • Cono Sur • Cono Norte • Metro • Capite 	Nominal
	Procedencia interna	<ul style="list-style-type: none"> • Internado • Ambulatorio 	Nominal
	Servicio	<ul style="list-style-type: none"> • Medicina interna • Obstetricia • Shock Trauma • Observación • Urología • Gineco-Obstetricia • Otorrinolaringología • Cardiología • Cirugía General • Oftalmología • Neumología • UCI • Emergencia • Neonatología • Medicina General • UCIN • Traumatología • Pediatría 	Nominal
	Secreciones	<ul style="list-style-type: none"> • Espudo • Secreción bronquial • Cateter venoso central • Secreción herida operatoria • Secreción vaginal • Secreción faríngea • Secreción uretral 	Nominal
	Meses	<ul style="list-style-type: none"> • Enero • Febrero • Marzo • Abril • Mayo • Junio • Julio • Agosto • Setiembre • Octubre • Noviembre • Diciembre 	Nominal
	Años	<ul style="list-style-type: none"> • 2012 • 2013 • 2014 • 2015 	Nominal

Fuente: elaboración propia

CAPÍTULO IV

METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN

4.1 Diseño

4.1.1 Tipo de investigación

La investigación es de tipo descriptivo, longitudinal y retrospectivo. Identifica y caracteriza la presencia de candidas de acuerdo a variables clasificatorias y analiza la respuesta frente a determinados antifúngicos en un período determinado (2012-2015).

4.1.2 Enfoque

El estudio posee un enfoque cuantitativo, está dirigida a lograr la tipificación de candida y susceptibilidad a los antifúngicos utilizados en el Hospital.

4.2. Ámbito de estudio

El estudio se realizó en el Laboratorio de Microbiología del Hospital III “Daniel Alcides Carrión” de la ciudad de Tacna, con ubicación Carretera Calana, Km. 6.5. Actualmente cuenta con 7 Centros Asistenciales, Hospital Daniel Alcides Carrión, Policlínico Metropolitano, Centro de Atención Primaria II Luis Palza Lévano, Centro de Atención Primaria II Oscar Fernández Dávila, Posta Médica de Ite, Posta Médica de Ilabaya, Posta Médica Tarata.

4.3. Población y muestra

La población de estudio está conformada por pacientes que acudieron al Hospital III “Daniel Alcides Carrión” de la ciudad de Tacna, durante el período comprendido entre enero del 2012 y agosto del 2015, a quienes se les tomo una muestra de secreciones, la mismas que fueron sometidas a cultivo para determinar la presencia de candida y ser sometidas a un análisis de sensibilidad in vitro utilizando antifúngicos, utilizando el equipo microbiológico VITEK2 Compact. El número de pacientes y muestras alcanzaron a un total 334 el cual corresponde al total de muestras de secreciones analizadas por dicho Laboratorio durante dicho periodo.

4.3.1 Criterios de inclusión

- Pacientes con infección por *Candida*.
- Muestras que tengan el análisis de sensibilidad a los antifúngicos.
- Muestras de secreción analizadas a través del equipo microbiológico VITEK2 Compact.

4.3.2 Criterios de exclusión

- *Candida* en muestras no secrecionales.
- Muestras que fueron analizadas manualmente.

4.4 Instrumentos de recolección de datos

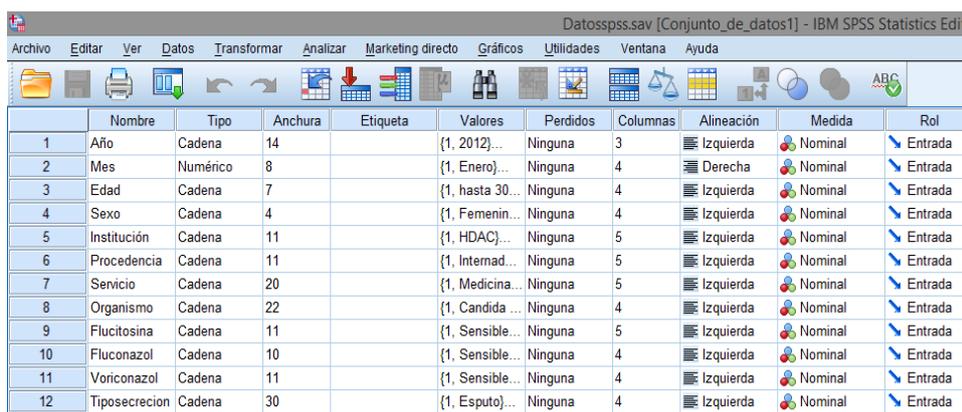
Se utilizó una ficha de revisión documental, a través del cual se recogió los datos correspondientes a las especies de *Candida* así como la información respecto a la susceptibilidad antifúngica registrada en el reporte del examen de identificación del Equipo Vitek2 Compaq del Laboratorio de microbiología del Hospital III Daniel Alcides Carrión de la ciudad de Tacna.

CAPITULO V

PROCEDIMIENTOS DE ANÁLISIS DE DATOS

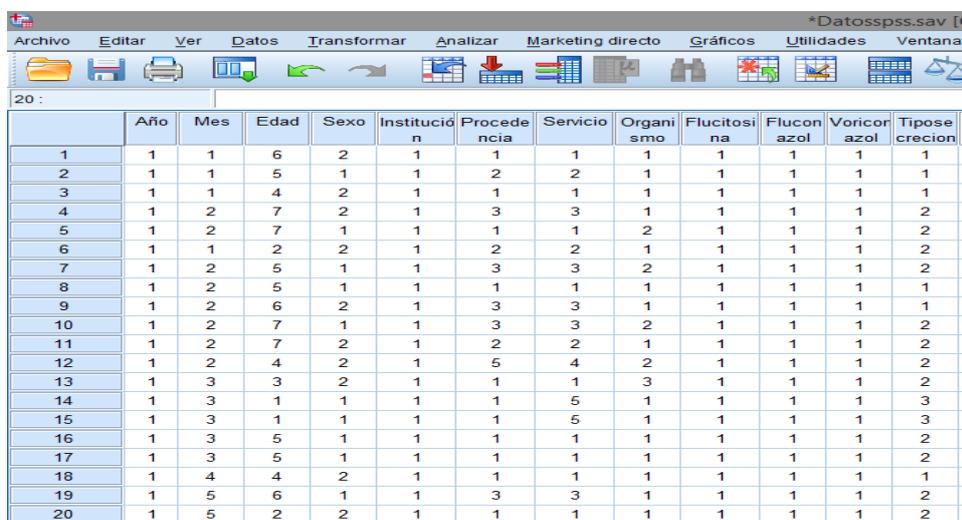
5.1. Procesamiento de datos

Los datos correspondientes a los 334 pacientes y cuyas muestras de secreciones fueron procesadas por el Equipo Vitek2 Compaq del Laboratorio de Microbiología del Hospital III Daniel Alcides Carrión durante el periodo de enero 2012 a agosto 2015, fueron recopiladas a través del instrumento de revisión documental (ver anexo), incorporadas a una hoja de cálculo Excel y procesadas dato por dato en el programa SPSS, versión 22, realizando una codificación especial para cada paciente y generando una base de datos sobre el cual se establecieron las tablas de frecuencias por cada una de las variables e indicadores.



	Nombre	Tipo	Anchura	Etiqueta	Valores	Perdidos	Columnas	Alineación	Medida	Rol
1	Año	Cadena	14		{1, 2012}...	Ninguna	3	Izquierda	Nominal	Entrada
2	Mes	Númerico	8		{1, Enero}...	Ninguna	4	Derecha	Nominal	Entrada
3	Edad	Cadena	7		{1, hasta 30}...	Ninguna	4	Izquierda	Nominal	Entrada
4	Sexo	Cadena	4		{1, Femenin}...	Ninguna	4	Izquierda	Nominal	Entrada
5	Institución	Cadena	11		{1, HDAC}...	Ninguna	5	Izquierda	Nominal	Entrada
6	Procedencia	Cadena	11		{1, Internad}...	Ninguna	5	Izquierda	Nominal	Entrada
7	Servicio	Cadena	20		{1, Medicina}...	Ninguna	5	Izquierda	Nominal	Entrada
8	Organismo	Cadena	22		{1, Candida}...	Ninguna	4	Izquierda	Nominal	Entrada
9	Flucitosina	Cadena	11		{1, Sensible}...	Ninguna	5	Izquierda	Nominal	Entrada
10	Fluconazol	Cadena	10		{1, Sensible}...	Ninguna	4	Izquierda	Nominal	Entrada
11	Voriconazol	Cadena	11		{1, Sensible}...	Ninguna	4	Izquierda	Nominal	Entrada
12	Tiposecrecion	Cadena	30		{1, Esputo}...	Ninguna	4	Izquierda	Nominal	Entrada

Figura 12: Codificación de datos en SPSS



	Año	Mes	Edad	Sexo	Institución	Procedencia	Servicio	Organismo	Flucitosina	Fluconazol	Voriconazol	Tiposecrecion
1	1	1	6	2	1	1	1	1	1	1	1	1
2	1	1	5	1	1	2	2	1	1	1	1	1
3	1	1	4	2	1	1	1	1	1	1	1	1
4	1	2	7	2	1	3	3	1	1	1	1	2
5	1	2	7	1	1	1	1	2	1	1	1	2
6	1	1	2	2	1	2	2	1	1	1	1	2
7	1	2	5	1	1	3	3	2	1	1	1	2
8	1	2	5	1	1	1	1	1	1	1	1	1
9	1	2	6	2	1	3	3	1	1	1	1	1
10	1	2	7	1	1	3	3	2	1	1	1	2
11	1	2	7	2	1	2	2	1	1	1	1	2
12	1	2	4	2	1	5	4	2	1	1	1	2
13	1	3	3	2	1	1	1	3	1	1	1	2
14	1	3	1	1	1	1	5	1	1	1	1	3
15	1	3	1	1	1	1	5	1	1	1	1	3
16	1	3	5	1	1	1	1	1	1	1	1	2
17	1	3	5	1	1	1	1	1	1	1	1	2
18	1	4	4	2	1	1	1	1	1	1	1	1
19	1	5	6	1	1	3	3	1	1	1	1	2
20	1	5	2	2	1	1	1	1	1	1	1	2

Figura 13: Base de datos SPSS

5.2. Análisis e interpretación de datos

Una vez concluida la base de datos se procedió elaborar las tablas de frecuencia de acuerdo a las variables e indicadores de estudio, estableciendo las tablas cruzadas cuando correspondía. Se siguieron los siguientes criterios:

- a) Casi todos los indicadores se cruzaron tomando como base la especie de cándida identificada, así por ejemplo: tipo de cándida según año, mes, edad, sexo, etc.
- b) Se determinaron frecuencias absolutas y relativas para cada indicador, presentándose cifras relativas tanto por columnas como por líneas.
- c) Cada tabla fue acompañada de su figura correspondiente a fin de facilitar la comprensión así como el análisis e interpretación.
- d) En los casos en que fue pertinente hacerlo y a fin de comprender más fácilmente las diferencias entre cada uno de los indicadores, las figuras fueron representadas utilizando cifras absolutas (casos) y no relativas.
- e) La interpretación de los datos se efectuó con base en las mayores o menores frecuencias relativas y absolutas, siguiendo el método de análisis descriptivo.

CAPÍTULO VI

RESULTADOS DE LA INVESTIGACIÓN

6.1. IDENTIFICACIÓN DE ESPECIES DE CÁNDIDA

Tabla 5
Especies de Cándida presentes en muestras de secreciones

Organismo	Frecuencia	Porcentaje
Candida Albicans	245	73.4
Candida tropicalis	43	12.9
Candida Glabrata	29	8.7
Candida Parapsilosis	10	3.0
Candida Lucitaniae	4	1.2
Candida Dubliniensis	2	0.6
Candida Guilliermondii	1	0.3
Total	334	100.0

Fuente: Elaboración propia con base en datos del Laboratorio de Microbiología del HDAC.

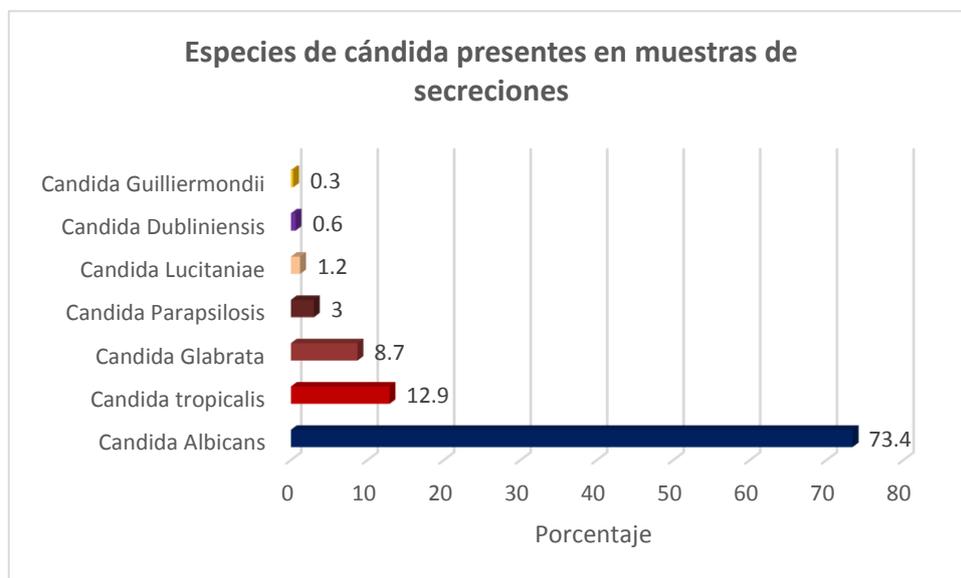


Figura 14: Especies de cándida presentes en muestras de secreciones

Fuente: Elaboración propia

La Tabla y la figura que anteceden identifican las distintas especies de *Candida* presentes en las secreciones de pacientes atendidos en el laboratorio de Microbiología del Hospital III Daniel Alcides Carrión de la ciudad de Tacna. Dichas especies fueron identificadas mediante el equipo microbiológico VITEK2 Compact, durante el periodo comprendido entre enero del 2012 y agosto del 2015.

Se podrá observar que la especie más frecuente es la *Candida albicans* con un 73.4%, seguido de la *Candida Tropicalis* con un 12.9% y la *Candida Glabrata* con un 8.7%, las demás especies como *Lucitaneae*, *Parapsilopsis*, *Dubliniensis* y *Guillermondi* son muy poco frecuentes. Estos datos indican la mayor prevalencia de *Candida Albicans* en el Hospital III Daniel Alcides Carrión, independientemente del tipo de secreción o tipo de servicio del Hospital.

6.2. CÁNDIDA SEGÚN VARIABLES CLASIFICATORIAS

Tabla 6:

Tipo de cándida según años

Año	N°	Organismo							Total
		Candida Albicans	Candida tropicalis	Candida Glabrata	Candida Lucitaniae	Candida Parapsilosis	Candida Dubliniensis	Candida Guilliermondii	
2012	N°	42	12	3	2	2	2	0	63
	%	17.1%	27.9%	10.3%	50.0%	20.0%	100.0%	0.0%	18.9%
2013	N°	83	11	9	0	2	0	1	106
	%	33.9%	25.6%	31.0%	0.0%	20.0%	0.0%	100.0%	31.7%
2014	N°	75	16	15	2	4	0	0	112
	%	30.6%	37.2%	51.7%	50.0%	40.0%	0.0%	0.0%	33.5%
2015	N°	45	4	2	0	2	0	0	53
	%	18.4%	9.3%	6.9%	0.0%	20.0%	0.0%	0.0%	15.9%
Total	N°	245	43	29	4	10	2	1	334
	%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

Fuente: Elaboración propia con base en datos del Laboratorio de Microbiología del HDAC.

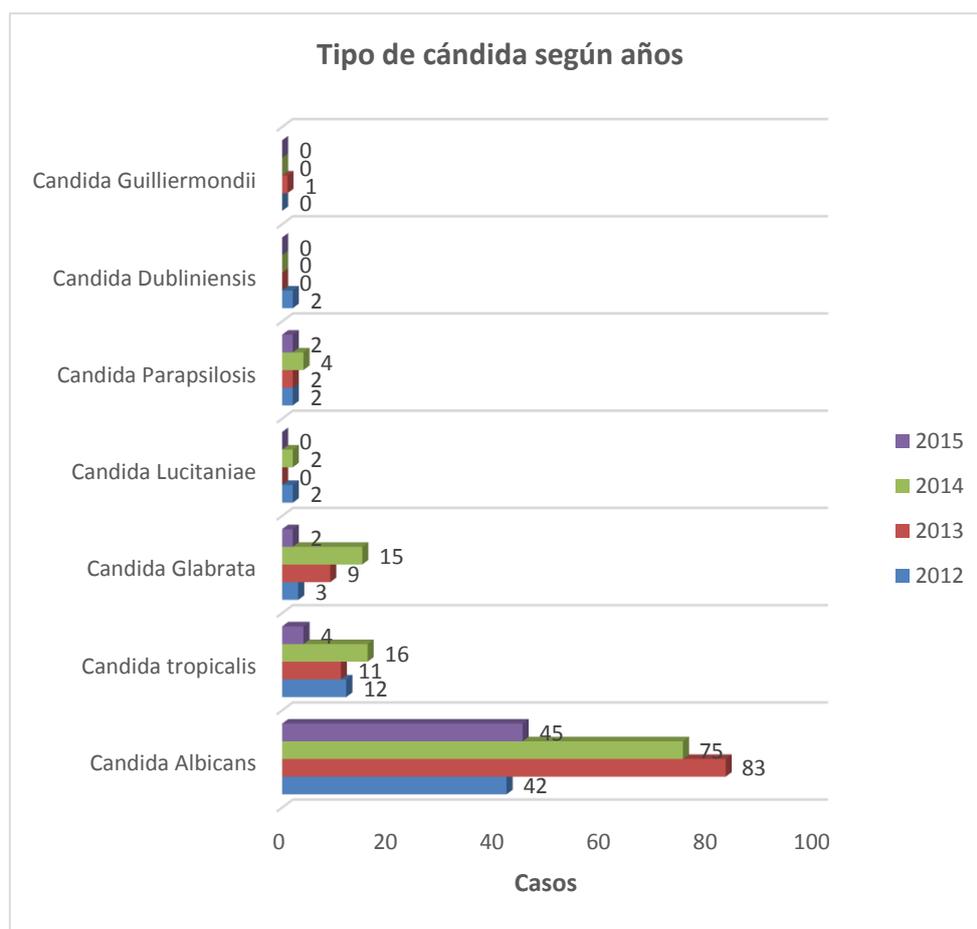


Figura 15: Tipo de cándida según años

Fuente: Elaboración propia

El cuadro y figura que anteceden señalan la variación de la presencia de Cándidas durante los años 2012-2015. Podemos observar que la frecuencia de cándidas fue mayor durante los años 2013 y 2014, especialmente de la especie *Albicans*, siendo el año 2013 el más alto con 83 casos de *Albicans*. Las especies *Tropicalis* y *Glabrata* se presentaron principalmente durante el año 2014 con 16 y 15 casos respectivamente, aunque también estuvieron presentes durante los años 2012, 2013 y 2015, aunque en un menor número de casos. La especie *Lucitanea* se presentó solamente en los años 2012 y 2014, la especie *Parapsilosis* está presente en todos los años estudiados, aunque en porcentajes o número de casos muy pequeños. La especie *dublinskiensis* se presentó solamente en el año 2012 con dos casos y la especie *Guillermondi* solamente el año 2013 con un solo caso.

Estos resultados evidencian la presencia casi permanente de la especie *Albicans* y de las especies *Tropicalis* y *Glabrata*, aunque éstas dos últimas en un porcentaje muy reducido respecto a la *Albicans*.

Tabla: 7
Tipo de cándida según meses

Mes	N°	Organismo							Total
		Candida Albicans	Candida tropicalis	Candida Glabrata	Candida Lucitaniae	Candida Parapsilosis	Candida Dubliniensis	Candida Guilliermondii	
Enero	N°	31	1	5	0	3	0	1	41
	%	12.7%	2.3%	17.2%	0.0%	30.0%	0.0%	100.0%	12.3%
Febrero	N°	24	5	1	1	0	0	0	31
	%	9.8%	11.6%	3.4%	25.0%	0.0%	0.0%	0.0%	9.3%
Marzo	N°	21	4	4	0	0	0	0	29
	%	8.6%	9.3%	13.8%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	8.7%
Abril	N°	25	2	2	0	0	0	0	29
	%	10.2%	4.7%	6.9%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	8.7%
Mayo	N°	18	7	1	0	0	0	0	26
	%	7.3%	16.3%	3.4%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	7.8%
Junio	N°	26	1	1	0	1	0	0	29
	%	10.6%	2.3%	3.4%	0.0%	10.0%	0.0%	0.0%	8.7%
Julio	N°	31	7	2	1	0	0	0	41
	%	12.7%	16.3%	6.9%	25.0%	0.0%	0.0%	0.0%	12.3%
Agosto	N°	15	1	0	0	0	0	0	16
	%	6.1%	2.3%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	4.8%
Setiembre	N°	13	3	1	0	2	0	0	19
	%	5.3%	7.0%	3.4%	0.0%	20.0%	0.0%	0.0%	5.7%
Octubre	N°	20	3	5	0	2	0	0	30
	%	8.2%	7.0%	17.2%	0.0%	20.0%	0.0%	0.0%	9.0%
Noviembre	N°	10	3	4	2	2	1	0	22
	%	4.1%	7.0%	13.8%	50.0%	20.0%	50.0%	0.0%	6.6%
Diciembre	N°	11	6	3	0	0	1	0	21
	%	4.5%	14.0%	10.3%	0.0%	0.0%	50.0%	0.0%	6.3%
Total	N°	245	43	29	4	10	2	1	334
	%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

Fuente: Elaboración propia con base en datos del Laboratorio de Microbiología del HDAC

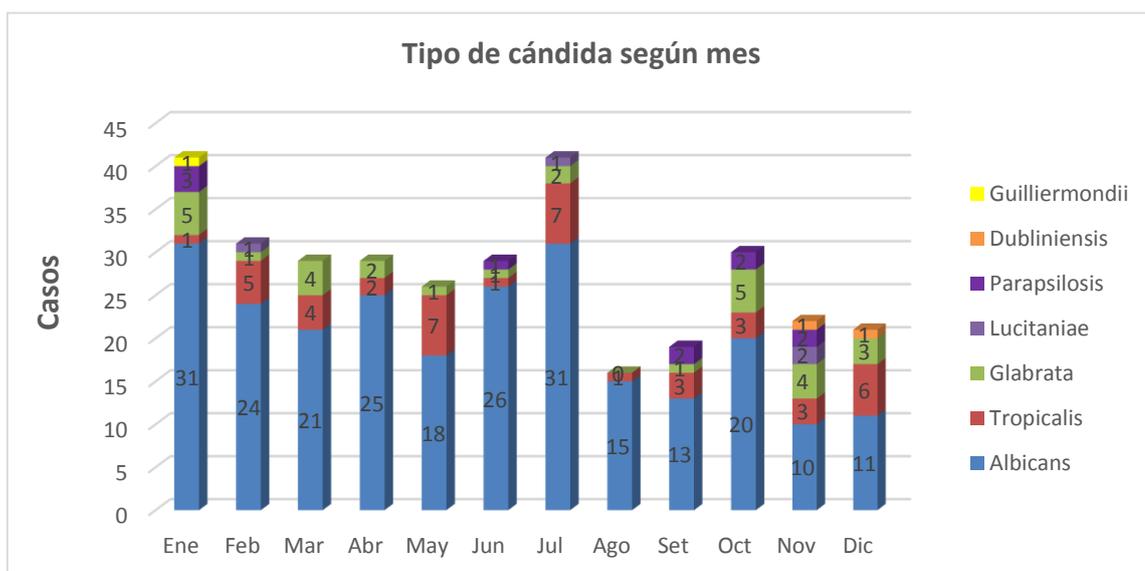


Figura 16: Tipo de cándida según mes

Fuente: Elaboración propia

La presencia de los distintos tipos de *Candida* en secreciones de pacientes atendidos en el Laboratorio de Microbiología del Hospital III Daniel Alcides Carrión de la ciudad de Tacna, no presenta variaciones significativas durante los meses del año, aunque es destacable la presencia de cierto incremento durante los meses de Enero y Julio y de menor presencia durante los meses de agosto y setiembre, siendo la especie *Albicans* la que siempre presenta un mayor porcentaje o número de casos a lo largo del año, manteniéndose durante los años 2012-2015. Las especies *Tropicalis* y *Glabrata* están indiferentemente distribuidos durante todos los meses, aunque es posible notar que la especie *Tropicalis* se presenta principalmente en mayo y julio. Los dos únicos casos de *Dubliniensis* se presentaron los meses de noviembre y diciembre y el único caso de *Guillermondi* se presentó en el mes de enero.

Estos resultados indican que no existen diferencias significativas o importantes en la presencia de especies de *Candida* entre los meses del año.

Tabla: 8
Tipo de cándida según edad

Edad	N°	Organismo							Total
		Candida Albicans	Candida tropicalis	Candida Glabrata	Candida Lucitaniae	Candida Parapsilosis	Candida Dubliniensis	Candida Guilliermondii	
hasta 30 días	N°	4	0	1	0	4	0	0	9
	%	1.6%	0.0%	3.4%	0.0%	40.0%	0.0%	0.0%	2.7%
31 días a 15 años	N°	5	0	3	0	1	0	0	9
	%	2.0%	0.0%	10.3%	0.0%	10.0%	0.0%	0.0%	2.7%
16 a 30 años	N°	14	0	1	0	0	0	1	16
	%	5.7%	0.0%	3.4%	0.0%	0.0%	0.0%	100.0%	4.8%
31 a 45 años	N°	54	2	1	0	0	1	0	58
	%	22.0%	4.7%	3.4%	0.0%	0.0%	50.0%	0.0%	17.4%
46 a 60 años	N°	41	8	2	1	3	0	0	55
	%	16.7%	18.6%	6.9%	25.0%	30.0%	0.0%	0.0%	16.5%
61 a 75 años	N°	61	10	9	1	1	1	0	83
	%	24.9%	23.3%	31.0%	25.0%	10.0%	50.0%	0.0%	24.9%
Más de 75 años	N°	66	23	12	2	1	0	0	104
	%	26.9%	53.5%	41.4%	50.0%	10.0%	0.0%	0.0%	31.1%
Total	N°	245	43	29	4	10	2	1	334
	%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

Fuente: Elaboración propia con base en datos del Laboratorio de Microbiología del HDAC

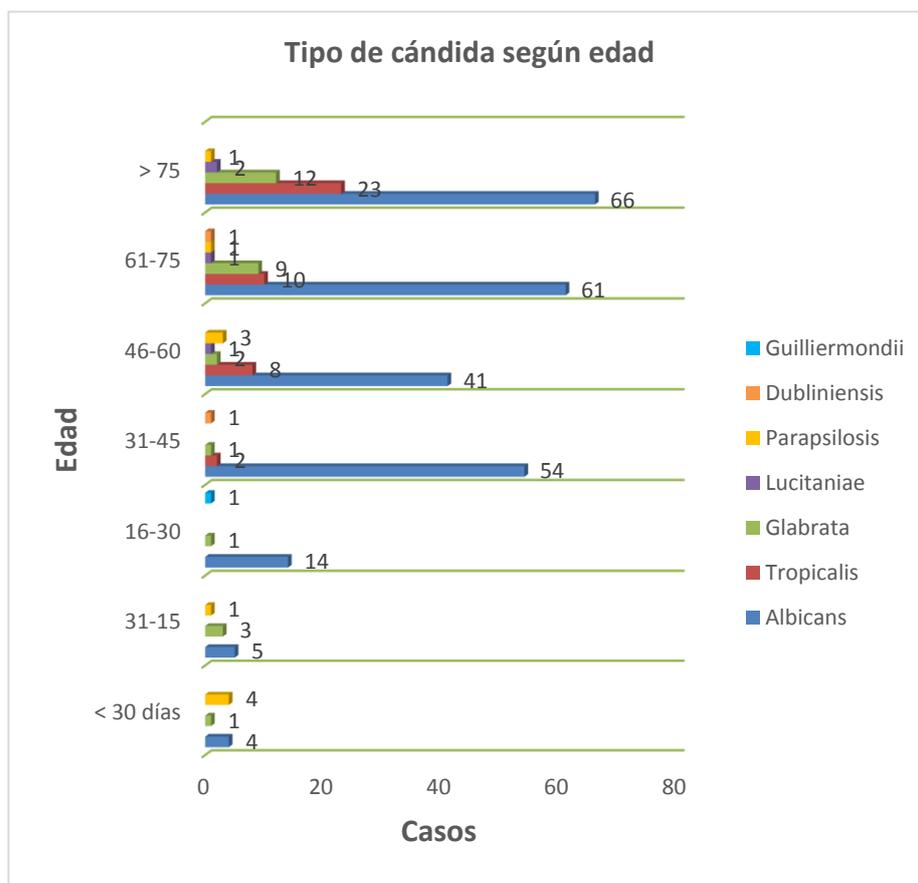


Figura 17: Tipo de cándida según edad

Fuente: Elaboración propia.

La distribución de especies de *Candida* según edad de los pacientes cuyas muestras de secreciones fueron analizadas en el Laboratorio de Microbiología del Hospital III Daniel Alcides Carrión de la ciudad de Tacna, evidencia que a mayor edad mayor presencia de *Candida* en sus diferentes especies. La especie *Albicans* está presente en todas las edades, no obstante la mayor frecuencia se encuentra a partir de los 30 años en adelante, pero especialmente en las edades superiores a los 60 años. La *Candida Tropicalis* se hace presente a partir de los 16 años en adelante. La *Candida Glabrata* y la *Candida Parapsilosis* están presentes incluso en recién nacidos o menores de 30 días, así como en sujetos menores de 15 años. El único caso de *Candida Guillermondi* se ha presentado en el grupo de 16 a 30 años. Estos resultados señalan claramente que la posibilidad de presencia de cualquier especie de *Candida* en las secreciones de los pacientes aumenta considerablemente con la edad, especialmente de las especies *Albicans*, *Tropicalis* y *Glabrata*.

Tabla: 9
Tipo de cándida según sexo

Sexo	N°	Organismo							Total
		Candida Albicans	Candida tropicalis	Candida Glabrata	Candida Lucitaniae	Candida Parapsilosis	Candida Dubliniensis	Candida Guilliermondii	
Femenino	N°	129	25	13	3	5	1	1	177
	%	52.7%	58.1%	44.8%	75.0%	50.0%	50.0%	100.0%	53.0%
Masculino	N°	116	18	16	1	5	1	0	157
	%	47.3%	41.9%	55.2%	25.0%	50.0%	50.0%	0.0%	47.0%
Total	N°	245	43	29	4	10	2	1	334
	%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

Fuente: Elaboración propia con base en datos del Laboratorio de Microbiología del HDAC

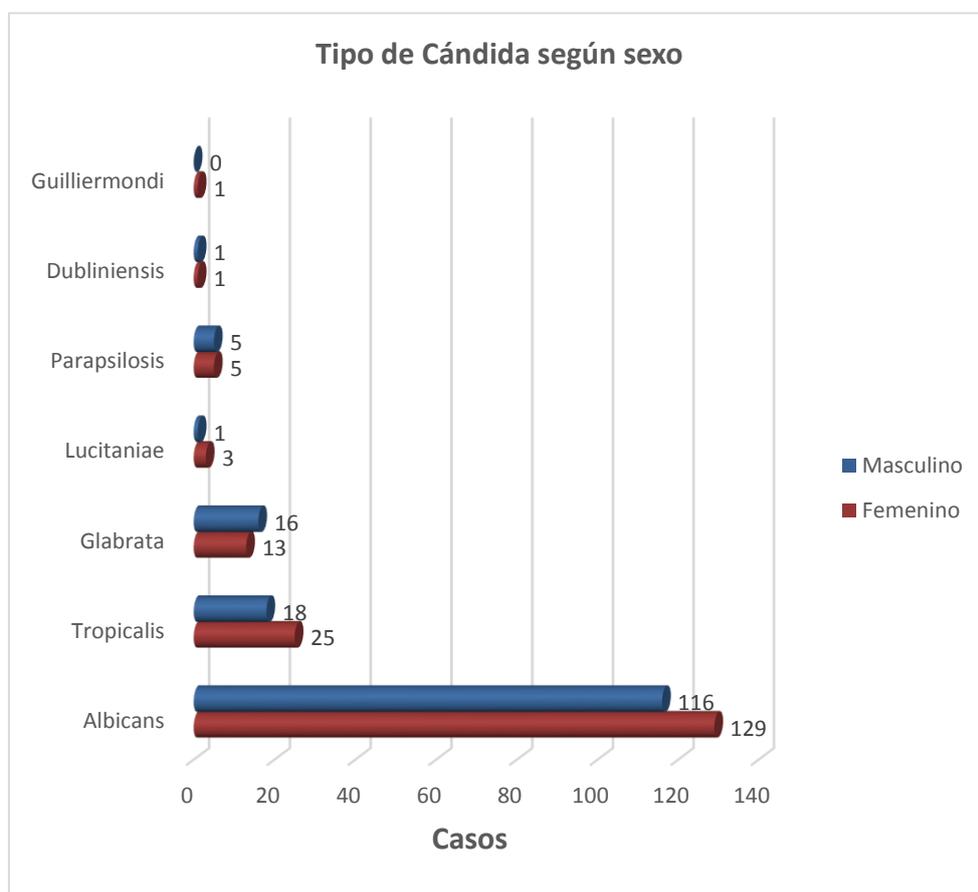


Figura 18: Tipo de cándida según sexo

Fuente: Elaboración propia

La presencia de las distintas especies de cándidas en las muestras de secreciones analizadas en el Laboratorio de Microbiología del Hospital III Daniel Alcides Carrión de la ciudad de Tacana, no varía significativamente

según el género. Las muy leves diferencias existentes se deben solamente a la diferencia en el número de muestras analizadas según sexo, pero en general, las frecuencias son muy similares y las tendencias se mantienen. La *Cándida Albicans* es la más frecuente en ambos sexos, seguido de las especies *Tropicalis* y *Glabrata* aunque con un menor número de casos. Estos resultados evidencian que no existe una relación entre sexo y presencia de cándidas en las muestras de secreciones de los pacientes atendidos en el Laboratorio del Hospital III Daniel Alcides Carrión de la ciudad de Tacna.

Tabla: 10
Tipo de cándida según institución

Institución	N°	Organismo							Total
		Candida Albicans	Candida tropicalis	Candida Glabrata	Candida Lucitaniae	Candida Parapsilosis	Candida Dubliniensis	Candida Guilliermondii	
HDAC	N°	216	42	24	4	10	2	1	299
	%	88.2%	97.7%	82.8%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	89.5%
Cono Sur	N°	5	0	2	0	0	0	0	7
	%	2.0%	0.0%	6.9%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	2.1%
Cono norte	N°	2	1	1	0	0	0	0	4
	%	.8%	2.3%	3.4%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	1.2%
Metro	N°	22	0	1	0	0	0	0	23
	%	9.0%	0.0%	3.4%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	6.9%
CAP ITE	N°	0	0	1	0	0	0	0	1
	%	0.0%	0.0%	3.4%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	.3%
Total	N°	245	43	29	4	10	2	1	334
	%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

Fuente: Elaboración propia con base en datos del Laboratorio de Microbiología del HDAC

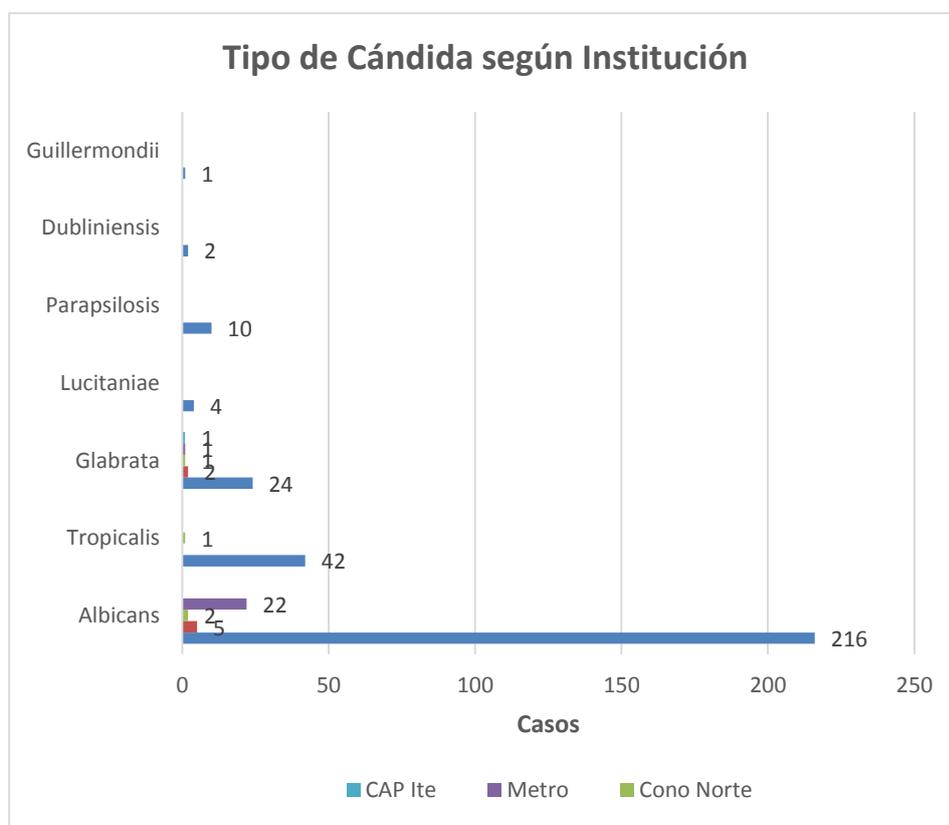


Figura 19: Tipo de cándida según institución

Fuente: Elaboración propia

Al observar la presencia de especies de cándidas según la institución de donde proceden las muestras, se puede constatar que la mayor parte de las muestras provienen de la misma institución, es decir, del Hospital Daniel Alcides Carrión. A este hospital pertenecen 299 muestras de un total de 334 muestras analizadas, lo que equivale a decir que el 89.5% de las muestras son del HDAC. La diferencia proviene de otras instituciones del Seguro Social como El Cono Sur, Cono Norte, Metropolitano y el Cap Ite.

Las muestras del Hospital III Daniel Alcides Carrión presentan todas las especies de Cándida, las muestras del cono sur presentan básicamente las especies Albicans y Glabrata, las muestras del Cono norte presentan las especies de Tropicalis y Glabrata, Las muestras del Metropolitano presentan las especies de Albicans y Glabrata, las muestras de Cap Ite presentó un solo caso de Glabrata.

Estos resultados evidencian claramente que la presencia de especies de cándidas no presenta diferencias según las instituciones de procedencia.

Tabla: 11**Tipo de *Candida* según área de procedencia interna**

Procedencia	N°	Organismo							Total
		<i>Candida Albicans</i>	<i>Candida tropicalis</i>	<i>Candida Glabrata</i>	<i>Candida Lucitaniae</i>	<i>Candida Parapsilosis</i>	<i>Candida Dubliniensis</i>	<i>Candida Guilliernondii</i>	
Internado	N°	151	28	17	4	7	1	0	208
	%	61.60%	65.20%	58.60%	100.00%	70.00%	50.00%	0.00%	62.3%
Ambulatorio	N°	94	15	12	0	3	1	1	126
	%	38.40%	34.90%	41.30%	0.00%	30.00%	50.00%	100.00%	37.7%
Total	N	245	43	29	4	10	2	1	334
		100%	100%	100%	100%	100%	10%	100%	100%

Fuente: Elaboración propia con base en datos del Laboratorio de Microbiología del HDAC

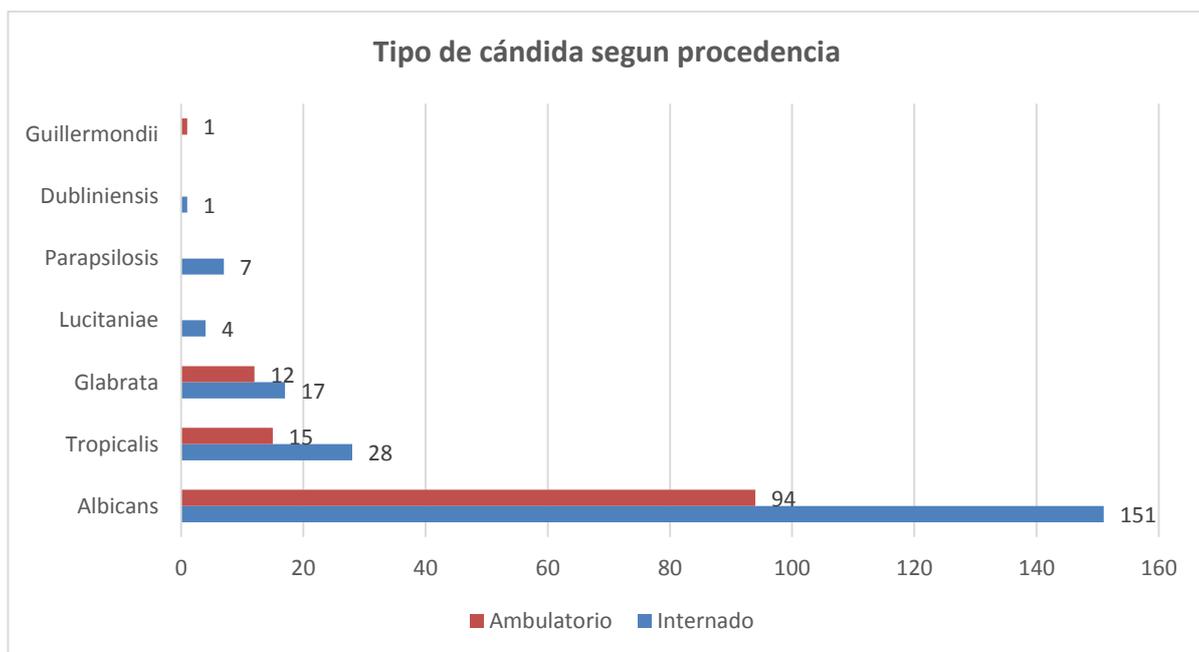


Figura 20: Tipo de *Candida* según área de procedencia interna

Fuente: elaboración propia

Al observar la presencia de *Candida* según el área de procedencia del Hospital III Daniel Alcides Carrión, se puede concluir que las muestras de secreciones procedentes todas las áreas internas del hospital presentan indistintamente casi todas las especies de *Candida*, aunque es evidente que

la presencia de especie albicans es la más común en todas las áreas, seguido de las especies tropicalis y glabrata, pero con menores frecuencias.

Es importante notar, sin embargo, que la mayor frecuencia de casos se presenta en las muestras de secreciones procedentes del área de Internado. 208 casos de un total de 334, es decir, el 62.3% de casos de candidas halladas en el Laboratorio pertenecen a muestras de secreciones procedentes de Internado.

Tabla 12
Tipo de candida según servicio

Servicio	N°	Organismo							Total
		Candida Albicans	Candida tropicalis	Candida Glabrata	Candida Lucitaniae	Candida Parapsilosis	Candida Dubliniensis	Candida Guilliermondii	
Medicina interna	N°	77	10	9	1	0	0	0	97
	%	31.4%	23.3%	31.0%	25.0%	0.0%	0.0%	0.0%	29.0%
Obstetricia	N°	28	0	3	0	0	0	0	31
	%	11.4%	0.0%	10.3%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	9.3%
Shock Trauma	N°	15	10	4	0	0	0	0	29
	%	6.1%	23.3%	13.8%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	8.7%
Observación	N°	4	1	1	0	1	1	0	8
	%	1.6%	2.3%	3.4%	0.0%	10.0%	50.0%	0.0%	2.4%
Urología	N°	4	0	0	0	0	0	0	4
	%	1.6%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	1.2%
Gineco-obstetricia	N°	6	0	0	0	0	0	1	7
	%	2.4%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	100.0%	2.1%
Otorrinolaringología	N°	1	0	0	0	0	0	0	1
	%	.4%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	.3%
Cardiología	N°	1	0	0	0	0	0	0	1
	%	.4%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	.3%
Cirugía General	N°	5	0	2	0	0	0	0	7
	%	2.0%	0.0%	6.9%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	2.1%
Oftalmología	N°	0	0	0	0	1	0	0	1
	%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	10.0%	0.0%	0.0%	.3%
Neumología	N°	31	2	1	0	0	0	0	34
	%	12.7%	4.7%	3.4%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	10.2%
UCI	N°	47	9	3	2	1	1	0	63
	%	19.2%	20.9%	10.3%	50.0%	10.0%	50.0%	0.0%	18.9%
Emergencia	N°	2	1	0	0	0	0	0	3
	%	.8%	2.3%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	.9%
Neonatología	N°	4	0	0	0	4	0	0	8
	%	1.6%	0.0%	0.0%	0.0%	40.0%	0.0%	0.0%	2.4%
Medicina General	N°	4	1	1	0	0	0	0	6
	%	1.6%	2.3%	3.4%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	1.8%
UCIN	N°	15	9	2	0	2	0	0	28
	%	6.1%	20.9%	6.9%	0.0%	20.0%	0.0%	0.0%	8.4%
Traumatología	N°	0	0	0	1	0	0	0	1
	%	0.0%	0.0%	0.0%	25.0%	0.0%	0.0%	0.0%	.3%
Pediatria	N°	1	0	3	0	1	0	0	5
	%	.4%	0.0%	10.3%	0.0%	10.0%	0.0%	0.0%	1.5%
Total	N°	245	43	29	4	10	2	1	334
	%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

Fuente: Elaboración propia con base en datos del Laboratorio de Microbiología del HDAC

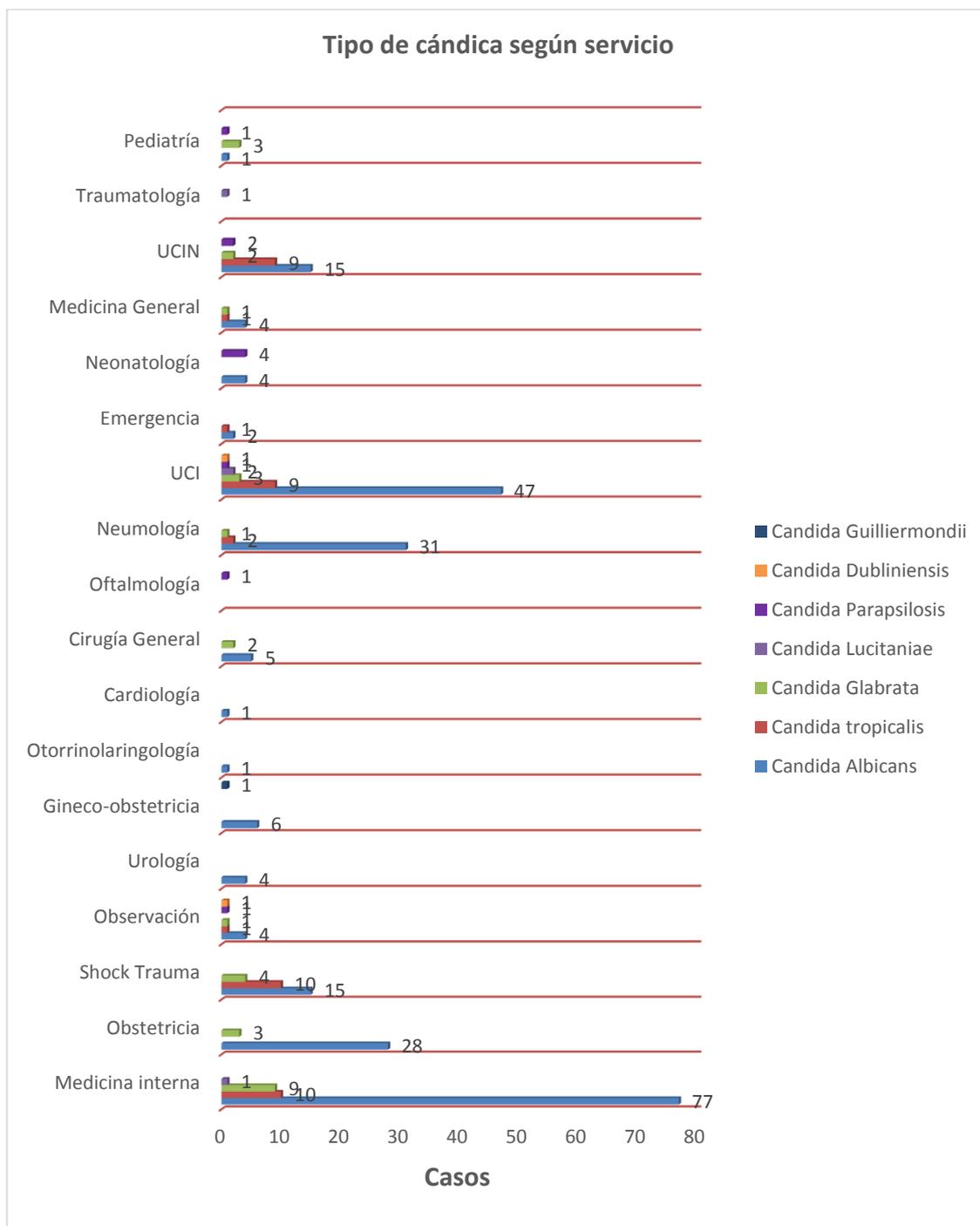


Figura 21: Tipo de cándica según servicio

Fuente: elaboración propia

Al observar los resultados de las muestras de secreciones analizadas por el Laboratorio de Microbiología del Hospital III DAC, según el servicio de donde procede las muestras, se puede evidenciar que el mayor número de casos de *Candida* están asociados al servicio de Medicina Interna con 97 casos o 29% del total de muestras con *Candida*, le siguen en orden de importancia los servicios de UCI (18.9%) , Neumología (10.2%), Obstetricia (9.3%), Shock Trauma (8.7%) y UCIN (8.4%). Si sumamos estos porcentajes, podemos señalar que el 85% de las muestras con especies de *Candida* están asociados principalmente a estos 5 servicios: Medicina Interna, UCI, Neumología, Obstetricia, Shock Trauma y UCIN.

La presencia de *Candida* en muestras asociadas a los demás servicios es poco significativa y las especies de *Candida* más común siguen siendo: *Albicans*, *Tropicalis* y *Glabrata*.

6.3. CANDIDA SEGÚN TIPO DE SECRECIÓN

Tabla: 13

Tipo de candida según secreción

Tipo de secreción	N°	Organismo							Total
		Candida Albicans	Candida tropicalis	Candida Glabrata	Candida Lucitaniae	Candida Parapsilosis	Candida Dubliniensis	Candida Guilliermondii	
Espuito	N°	68	10	3	0	1	1	0	83
	%	27.8%	23.3%	10.3%	0.0%	10.0%	50.0%	0.0%	24.9%
Secreción bronquial	N°	116	32	14	3	1	1	0	167
	%	47.3%	74.4%	48.3%	75.0%	10.0%	50.0%	0.0%	50.0%
Catéter venoso central	N°	7	1	5	0	6	0	0	19
	%	2.9%	2.3%	17.2%	0.0%	60.0%	0.0%	0.0%	5.7%
Secreción herida operatoria	N°	12	0	0	0	2	0	0	14
	%	4.9%	0.0%	0.0%	0.0%	20.0%	0.0%	0.0%	4.2%
Secreción vaginal	N°	36	0	6	0	0	0	1	43
	%	14.7%	0.0%	20.7%	0.0%	0.0%	0.0%	100.0%	12.9%
Secreción faríngea	N°	2	0	0	1	0	0	0	3
	%	.8%	0.0%	0.0%	25.0%	0.0%	0.0%	0.0%	.9%
Secreción uretral	N°	4	0	1	0	0	0	0	5
	%	1.6%	0.0%	3.4%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	1.5%
Total	N°	245	43	29	4	10	2	1	334
	%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

Fuente: Elaboración propia con base en datos del Laboratorio de Microbiología del HDAC

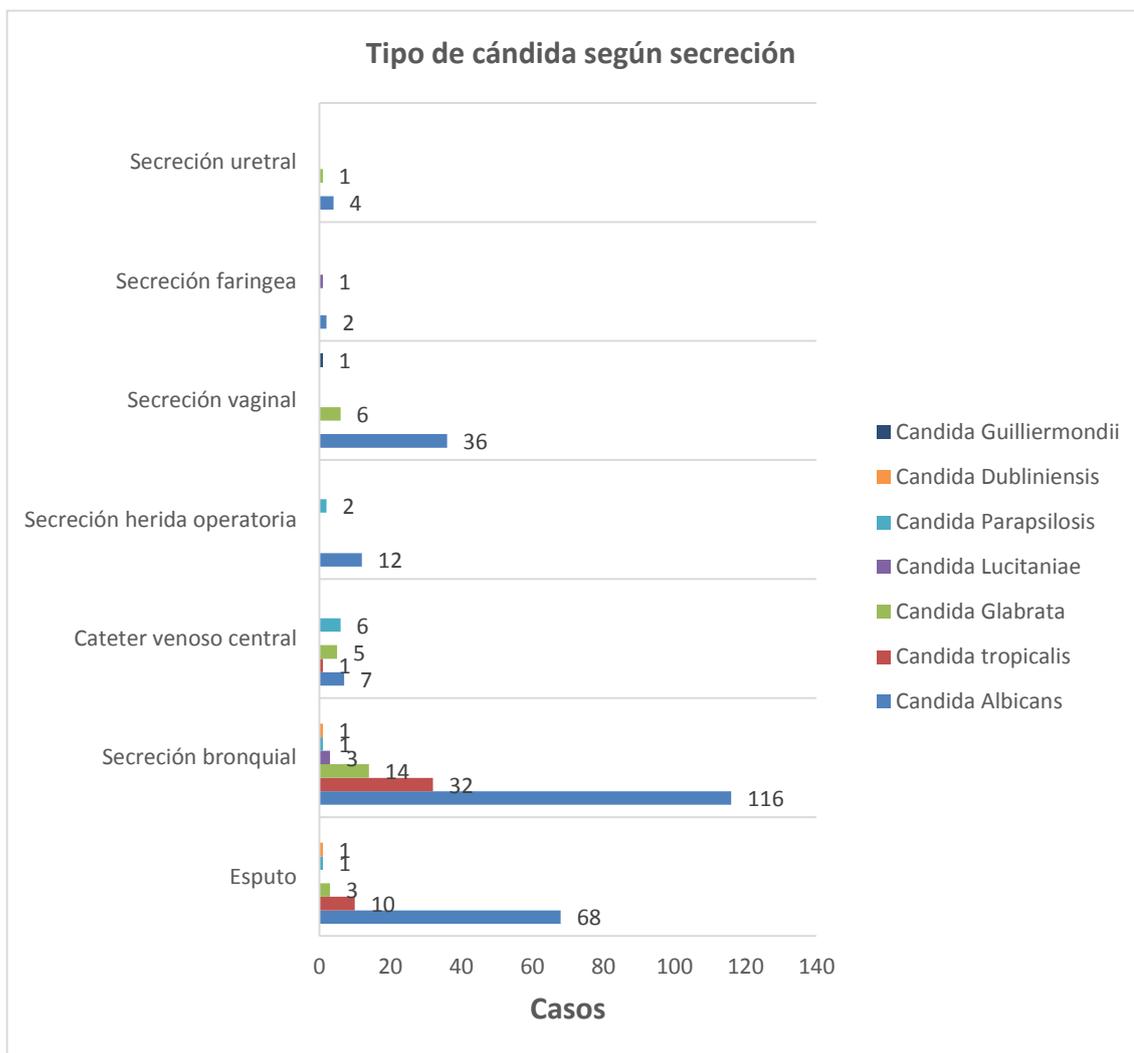


Figura 22: Tipo de cándida según secreción

Fuente: Elaboración propia

La tabla y figura que anteceden muestran de manera muy evidente la mayor frecuencia de casos de cándida en muestras de secreciones bronquiales con 167 casos de un total de 334 muestras, es decir, el 50% de cándidas halladas en el Laboratorio de Microbiología del Hospital III DAC, se encuentran en este tipo de muestras. Le siguen en orden de importancia las muestras de esputo con un 24.9% y las muestras de secreciones vaginales con un 12.9%. Es decir, el 87.8% de cándidas halladas en secreciones corresponden a las muestras bronquiales, de esputo y vaginales, siendo por tanto, las muestras con mayor incidencia de cándida registradas en el laboratorio del HDAC durante los años 2012-2015.

Las demás secreciones, tales como: catéter venoso central (5.7%) secreción de herida operatoria (4.2%) constituyen de manera acumulada el 9.9% del total de muestras con presencia de *Candida*. Las secreciones uretrales y faríngeas presentan porcentajes o número de casos de *Candida* insignificantes.

Estos resultados evidencian claramente que las secreciones bronquiales, esputo y vaginales son las que tienen una alta probabilidad de presentar casos de *Candida* en sus diferentes especies.

Cabe anotar además, que las secreciones bronquiales y de esputo tienden a presentar una mayor variedad de especies de *Candida*, siendo la especie *Albicans* la más frecuente, especialmente en las secreciones bronquiales. El único caso de *Candida* *Guillermondi* se presentó en una muestra de secreción vaginal y la mayor frecuencia de casos de *Candida* parapsilosis se presentó en muestras de catéter venoso central.

6.4 SUSCEPTIBILIDAD ANTIFÚNGICA

Tabla 14
Susceptibilidad a la Flucitocina

Susceptibilidad	N°	Organismo							Total
		Candida Albicans	Candida tropicalis	Candida Glabrata	Candida Lucitaniae	Candida Parapsilosis	Candida Dubliniensis	Candida Guilliermondii	
Sensible	N°	242	43	29	4	10	2	1	331
	%	98.8%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	99.1%
Resistente	N°	1	0	0	0	0	0	0	1
	%	.4%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	.3%
Intermedio	N°	2	0	0	0	0	0	0	2
	%	.8%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	.6%
Total	N°	245	43	29	4	10	2	1	334
	%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

Fuente: Elaboración propia con base en datos del Laboratorio de Microbiología del HDAC

La tabla que antecede evidencia que la susceptibilidad antifúngica a la Flucitocina se presenta solamente en la especie *Candida albicans* con un 0.4% resistente y un 0.8% intermedio. El resto de especies de *Candida* son totalmente sensibles a la Flucitocina.

Tabla 15
Susceptibilidad al Fluconazol

Sensibilidad	N°	Organismo							Total
		Candida Albicans	Candida tropicalis	Candida Glabrata	Candida Lucitaniae	Candida Parapsilosis	Candida Dubliniensis	Candida Guilliermondii	
Sensible	N°	241	43	24	4	10	2	1	325
	%	98.4%	100.0%	82.8%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	97.3%
Resistente	N°	1	0	1	0	0	0	0	2
	%	.4%	0.0%	3.4%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	.6%
Intermedio	N°	3	0	4	0	0	0	0	7
	%	1.2%	0.0%	13.8%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	2.1%
Total	N°	245	43	29	4	10	2	1	334
	%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

Fuente: Elaboración propia con base en datos del Laboratorio de Microbiología del HDAC

Respecto al Fluconazol, la especie Albicans muestra una sensibilidad del 98.4%, una resistencia del 0.4% y una susceptibilidad intermedia del 1.2%. Igualmente, la especie Glabrata presenta una sensibilidad del 82.8%, una resistencia del 3.4% y una susceptibilidad intermedia del 13.8%. El resto de las especies de cándida presenta una sensibilidad total al Fluconazol.

Tabla 16
Susceptibilidad al Voriconazol

Sensibilidad	N°	Organismo							Total
		Candida Albicans	Candida tropicalis	Candida Glabrata	Candida Lucitaniae	Candida Parapsilosis	Candida Dubliniensis	Candida Guilliermondii	
Sensible	N°	242	42	27	4	10	2	1	328
	%	98.8%	97.7%	93.1%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	98.2%
Resistente	N°	2	1	2	0	0	0	0	5
	%	.8%	2.3%	6.9%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	1.5%
Intermedio	N°	1	0	0	0	0	0	0	1
	%	.4%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	.3%
Total	N°	245	43	29	4	10	2	1	334
	%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

Fuente: Elaboración propia con base en datos del Laboratorio de Microbiología del HDAC

Con respecto al Voriconazol, la especie Albicans presenta una sensibilidad del 98.8%, una resistencia del 0.8% y una susceptibilidad intermedia del 0.4%. La especie Tropicalis presenta una sensibilidad del 97.7% y una resistencia del 2.3%. La especie Glabrata una sensibilidad del 93.1% y una resistencia del 6.9%. Las demás especies son totalmente sensibles al Voriconazol.

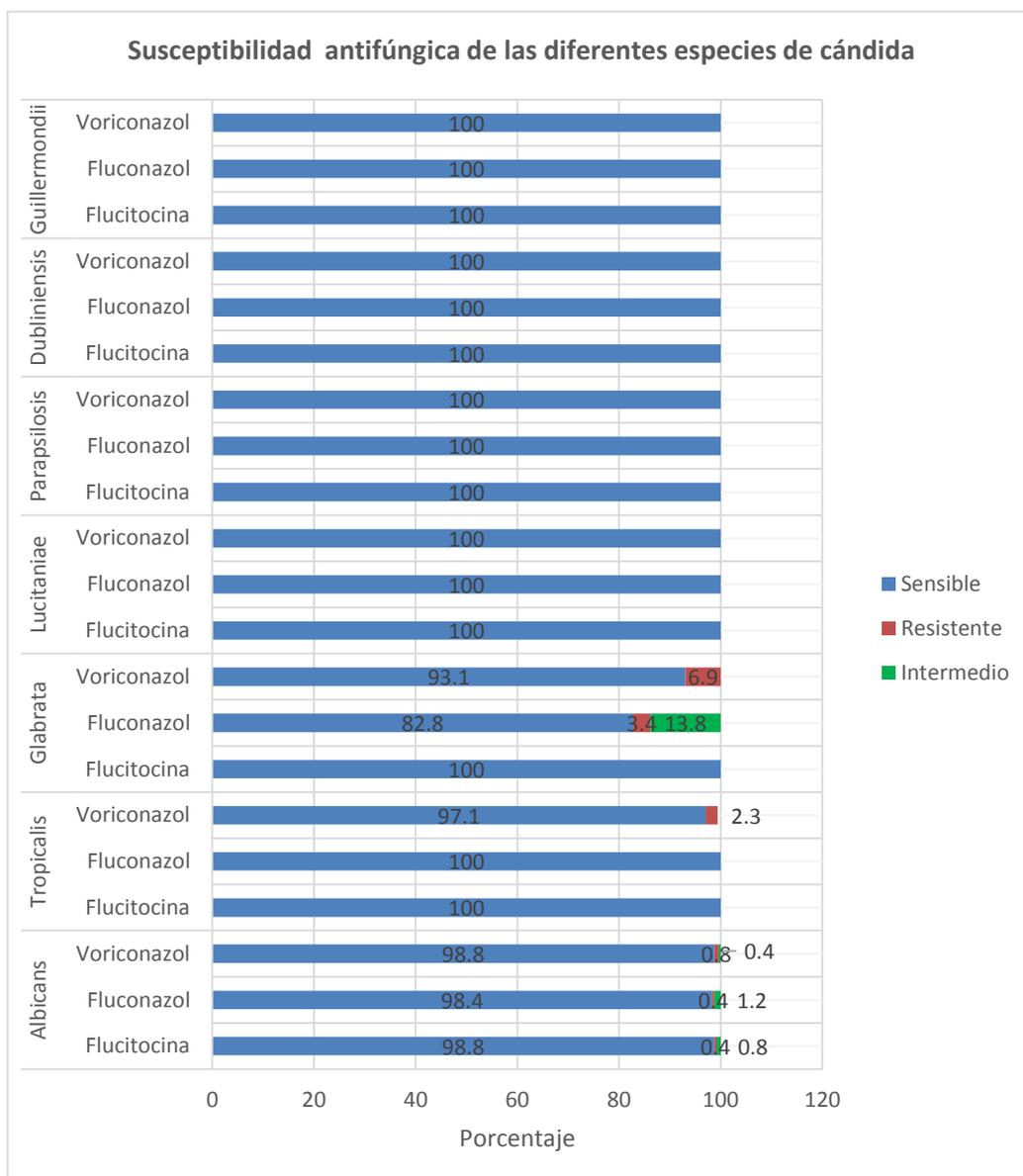


Figura 23: susceptibilidad antifúngica de las diferentes especies de *Candida*
Fuente: Elaboración propia.

La figura que antecede resume de manera gráfica la susceptibilidad antifúngica de las diferentes especies de *Candida* registradas en el Laboratorio de Microbiología del Hospital III Daniel Alcides Carrión de la ciudad de Tacna. Se podrá observar que la sensibilidad a los tres compuestos o medicamentos antifúngicos es casi total. La susceptibilidad resistente o intermedia se presenta en las especies *Albicans*,

Tropicalis y Glabrata en porcentajes mínimos. Así por ejemplo: la resistencia de la especie Albicans a la Flucitocina es de 0.4% y la susceptibilidad intermedia es de 0.8%. Es de particular atención el comportamiento de la especie Glabrata frente al Fluconazol y Voriconazol. Frente al Fluconazol la especie Glabrata presenta una resistencia de 3.4% y una susceptibilidad intermedia del 13.8% que es significativo. Algo parecido sucede frente al Voriconazol, la resistencia de la especie Glabrata frente al este antifúngico es del orden del 6.9%.

6.5. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

El registro de 334 muestras de secreciones analizadas por el equipo microbiológico VITEK2 Compact del Laboratorio de Microbiología del Hospital III Daniel Alcides Carrión de la ciudad de Tacna, indica la presencia de cándidas: *Albicans* (73.4%) *Tropicalis* (12.9%) *Glabrata* (8.7%) *Lucitaneae* (1.2%) *Parapsilosis* (3%), *Dubliniensis* (0.6%) y *Guilliermondii* (0.3%). En general, la presencia de estos tipos de cándidas no varía significativamente según género, sin embargo, su mayor frecuencia está asociado a los servicios de: Medicina Interna (29%), UCI (18.9%) Neumología (10.2%), Obstetricia (9.3%) y Shock Trauma (8.7%); y especialmente en las secreciones bronquiales (50%), esputo (24.9%), secreciones vaginales (12.9%), Cateter venoso (5.7%) y secreción de herida operatoria (4.2%). En cuanto a la susceptibilidad antifúngica se encontró que todas las especies son sensibles a la Flucitocina, no obstante, en el caso de la cándida *albicans* se encontró que un 0.4% de las muestras es resistente y un 0.8% intermedia a este antifúngico. Respecto al *Fuconazol*, casi todas las especies de cándida se muestran sensibles a él, sin embargo, la especie *albicans* presenta un 0.4% de resistentes y un 1.2% de intermedios; la especie *glabrata* presenta un 3.4% de resistentes y un 13.8% de intermedios. Respecto al *Voriconazol*, igualmente casi todas las especies presentan una sensibilidad a este antifúngico, no obstante, la especie *albicans* presenta un 0.8% de resistentes y un 0.4% de intermedios; la especie *tropicalis* presenta un 2.3% de resistentes y la especie *Glabrata* un 6.9% de resistentes.

Estos resultados presentan ciertas diferencias con los estudios realizados el año 2012 en el Hospital Regional Docente de Trujillo Perú por Muñoz Ganoza, Angulo Castro, Chávez Castillo, Luján Velásquez, Wilson Krugg y Alayo Espinoza, en 121 mujeres con candidiasis vaginal, en el cual se encontró que el 34.7% de secreciones vaginales contenían levaduras del género *Cándida albicans* con el 60%, *C. tropicalis* 19%, *C. glabrata* 7%, *C. krusei* 7% *C. guilliermondi* 5% y *C. parapsilosis* 2%. Sin embargo, la distribución porcentual de las especies de cándida tiene casi el mismo comportamiento.

Igualmente, existen algunas diferencias con los estudios realizados el año 2012 en el Departamento de Micología del Servicio de Dermatología del Hospital General de México DF, por Gutierrez Martines, Araira Santibañez, Hernandez, Chavez Mayol, Rodriguez Piñeyro y Bonifaz, en 62 muestras biológicas con candidiasis provenientes de lavado bronquial, expectoración, orina, sangre, mucosa oral, exudado faríngeo, uñas, pústulas cutáneas, pliegues sub-mamario, secreción ótica, úlcera palatina, mucosa nasal y vulva, en la que encontraron que el 64% de las cepas presentaban *C. albicans*, 18.8% *C. Parapsilosis*, 7.8% *C. Krusei*, 4.7% *C. Glabrata*, 3.1% *C. Dubliniensis* y 1.6% *C. Tropicalis*, habiéndose encontrado además casos de resistencia intrínseca a la Fluorocitocina, alta sensibilidad de casi todas las especies a la Anfotericina B y respuestas variadas de las diferentes especies frente a los azoles. Nuestro estudio confirma que existe una mayor frecuencia de *Cándida albicans*, pero la distribución porcentual de las demás especies varía significativamente. En cuanto a la susceptibilidad antifúngica, Los estudios de México señalan en términos generales variaciones en la respuesta de las diferentes especies de *Cándida* frente a los azoles, sin embargo en nuestro estudio el comportamiento de las especies frente a los antifúngicos Flucitocina, Fluconazol y Voriconazol es altamente sensible, con algunos casos de resistencia especialmente frente al Voriconazol y Fluconazol.

En los estudios específicos realizados durante los años 2001 al 2010 en la ciudad de Medellín, Colombia, por Zuloaga, Bedout, Agudelo, Hurtado, Arango, Moreno y Gonzales, en 337 aislamientos de *Cándida* provenientes de pacientes de UCI, se encontró que un 43.6% de *Cándidas* eran de la especie *albicans*, 23.4% de la especie *tropicalis*, 13.9% de la especie *parapsilosis*, 9.5% de la especie *glabrata*, 3.6% de la especie *Guillermondi*, 3.3% de la especie *Krusei*, y el 2.7% a otras especies, demostrándose además que el 78.3% de los aislamientos fue sensible, el 11.9% fue sensible dependiendo de la dosis y el 9.8% fue resistente al Fluconazol, y a su vez el 94% fue sensible, el 2.4% fue sensible dependiendo de la dosis y el 3.6% fue resistente al Voriconazol. Los resultados encontrados en nuestro estudio confirman la misma tendencia de respuesta al Fluconazol y Voriconazol, aunque

con mayores porcentajes de sensibilidad (82% al 100%) en casi todas las especies, presentándose resistencias significativas solamente en la especie *Tropicalis* (2.3% al Voriconazol) y en la especie *Glabrata* (6.9% al Voriconazol y 3.4% al Fluconazol).

En el estudio denominado “Factores de riesgo asociados a la resistencia in vitro de *cándida glabrata* al fluconazol en pacientes con candidiasis vulvovaginal recurrente”, realizado por Corrales Villafañe, en Cumaná, Venezuela, en 140 muestras de secreción vaginal de pacientes procedentes del área de Ginecología del Hospital Universitario “Antonio Patricio Alcalá” y el Hospital de Veteranos “Dr. Julio Rodríguez” durante los meses de octubre y noviembre del 2011, se identificó que el 55.4% de las muestras presentaban *cándida* de la especie *albicans*, 30.4% de la especie *glabrata*, 8.9% de la especie *tropicalis* y 5.3% de la especie *Guilliermondii*. De igual manera, las pruebas de susceptibilidad antifúngica demostraron que las cepas no *albicans* demostraron resistencia al fluconazol e itraconazol y el 100% de sensibilidad al Voriconazol. En nuestro estudio se ha identificado un 73.4% de *albicans*, un 12.9% de *tropicalis*, un 8.7% de *glabrata*, un 3% de *parapsilosis*, un 1.2% de *lucitaniae*, un 0.6% de *Dubliniensis* y un 0.3% de *Guilliermondii*. Dichos resultados difieren un poco de los encontrados en Cumaná Venezuela, ya que la distribución porcentual de la presencia de las diferentes especies es diferente aunque la especie *albicans* sigue siendo la más frecuente. En cuanto a la susceptibilidad antifúngica nuestro estudio encontró resistencias significativas al Voriconazol en la especie *tropicalis* (2.3%) y en la especie *Glabrata* (6.9%), así como resistencias al fluconazol en la especie *Glabrata* (3.4%). En los estudios de Cumaná se encontraron algunos casos de resistencia al fluconazol e itraconazol en cepas no *albicans* y un 100% de sensibilidad al Voriconazol.

También existen algunas diferencias con respecto a los estudios realizados por Macero, Moreno, Calvo, Selgrad Papatzikos, Vergará y Mendoza en 1977, en levaduras de diversas muestras clínicas procedentes de pacientes hospitalizados con impresión diagnóstica de candidiasis en seis centros de salud del área metropolitana

de Caracas, Venezuela, durante el periodo comprendido entre enero del 2003 y agosto del 2005, en el cual se encontró que el 46.7% de las muestras presentaban la especie *albicans*, el 19% la especie *tropicalis*, el 9.2% la especie *glabrata*, el 6% la especie *parapsilosis*, el 2.7% la especie *Krusei*, el resto de especies presentaban porcentajes muy bajos. También se demostró que el 92.6% de *C. albicans*, el 87.1% de *C. tropicalis* y el 56.7% de *C. glabrata* mostraron una sensibilidad al Fluconazol; y casi todas las especies resultaron sensibles al Voriconazol (98.6%). Estos resultados difieren ligeramente de nuestro estudio, porque las resistencias más significativas al Voriconazol y Fluconazol lo encontramos en la especie *glabrata* con un 6.9% y 3.4% respectivamente; en la especie *tropicalis* una resistencia al Voriconazol del 2.3%; en la especie *albicans* las porcentajes de resistencia al Voriconazol, Fluconazol y Flucitocina es del 0.8%, 0.4% y 0.4% respectivamente.

CONCLUSIONES

1. Las especies más frecuentes de *Candida* presentes en las 334 muestras de secreciones analizadas por el Laboratorio de Microbiología del Hospital III Daniel Alcides Carrión durante el periodo comprendido entre enero del 2012 y agosto del 2015 fueron: *Albicans* con un 73.4%, *Tropicalis* con un 12.9%, *Glabrata* con un 8.7%, *Parapsilosis* con un 3%, *Lucitaniae* con un 1.2%, *Dublinsiensis* con un 0.6% y *Guilliermondii* con un 0.3%.
2. La mayor frecuencia de casos de *Candida* se registraron durante los años, 2014 y 2013, no existiendo una diferencia significativa de presencia de *Candida* durante los meses del año, salvo un ligero incremento durante los meses de enero y julio. Con respecto a la edad, se verificó que a mayor edad existe una mayor probabilidad de presentar casos de *Candida*. Sin embargo no existen diferencias significativas según sexo. La presencia de *Cándidas* está altamente asociado a determinadas áreas de procedencia del Hospital, especialmente a las áreas de Internado, destacando el servicio de medicina interna con mayor presencia de *Candida*, y siendo las secreciones bronquiales las de mayor frecuencia.
9. El análisis de la susceptibilidad antifúngica realizada en el Laboratorio de Microbiología del Hospital III Daniel Alcides Carrión, a través del Equipo Vitek2 Compaq, evidencia que existe una alta sensibilidad a la Flucitocina, el Fluconazol y el Voriconazol en todas las especies de *Candida*. Sin embargo, se ha observado un 6.9% de resistencia al Voriconazol en la especie *Glabrata*, 3.4% de resistencia al Fluconazol en la misma especie, 2.3% de resistencia al Voriconazol en la especie *Tropicalis*, 0.8% de resistencia al Voriconazol en la especie *Albicans* y 0.4% de resistencia al Fluconazol y Flucitocina en la misma especie.

RECOMENDACIONES

1. Se recomienda realizar más estudios teniendo como antecedente el presente trabajo, los cuales permitan llevar un seguimiento en la biotipificación, fenotipo de *Candida* así como en la cinética de susceptibilidad antifúngica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tapia P., Cecilia V. Actualización en pruebas de susceptibilidad antifúngica. Facultad de Medicina de la Universidad de Chile, Programa de microbiología y Micología, ICBM. Enero 2009. Revista Chilena INFECT 2009. 26 (2): 144-150. Disponible en: <http://www.scielo.cl/pdf/rci/v26n2/art05.pdf>
2. Muñoz Ganoza, Eduardo J; Angulo Castro, Iván W; Chavez Castillo, Milciades; Lujan Velásquez, Manuela N; Wilson Krugg, Juan H. y Alayo Espinoza, Gerardo. Aislamiento de *Candida albicans* de mujeres con candidiasis vaginal atendidas en el Hospital Regional Docente de Trujillo-Perú, 2012. Departamento de Microbiología y Parasitología. Universidad Nacional de Trujillo. Revista Científica de la Facultad de Ciencias Biológicas, Reviol Vol 32, N° 1, Enero-Junio, 2012, pp. 42-103.
3. Gutiérrez-Martínez MJ, Araiza-Santibáñez J, Hernández MA, Chávez-Mayol JM, Rodríguez-Piñeyro OM, Bonifaz A. Estudio in vitro de antimicóticos contra cepas de *Candida* aisladas de pacientes del Hospital General de México OD. Dermatol Rev Mex 2012;56 (2):93-101.
4. Zuluaga Rodríguez, Alejandra; De Bedout Gómez, Catalina; Agudelo Restrepo, Carlos Andrés; Hurtado Parra, Hans, Arango Arteaga, Myrtha; Restrepo Moreno, Angela y González Marín, Angel. Sensibilidad a Fluconazol y Voriconazol de especies de *Candida* aisladas de pacientes provenientes de unidades de cuidados intensivos en Medellín, Colombia (2001–2007). Revista Iberoamericana de Micología. Publicado por Esvier España, 2010.
5. Corrales Villafañe, Tulio Ernesto. Factores de Riesgo asociados a la resistencia in vitro de *Candida Glabrata* a Fluconazol en pacientes con

candidiasis vulvovaginal recurrente. Trabajo de grado presentado para optar al título de Licenciado en Bioanálisis, Universidad de Oriente Núcleo de Sucre, Escuela de Ciencias, Departamento de Bioanálisis. Cumaná, Venezuela, 2013.

6. Dolande Franco, Maribel E.; Reviákina, Vera; Panizo, María Mercedes; Macero, Carolina; Moreno, Xiomara; Calvo, Alberto; Selgrad, Sofía; Papatzikos; Vivian Vergara, Juana; Mendoza, María José. Distribución y sensibilidad a los antifúngicos de aislamientos clínicos de *Candida* en seis centros de salud del área metropolitana de Caracas, Venezuela (años 2003-2005). Revista Iberoam Micol 2008; 25: 17-21.
7. MedlinePlus. Biblioteca Nacional de Medicina de los EE.UU. Temas de salud, Infecciones por Cándida. (En línea) consultado el 21 de septiembre del 2015. En: <https://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/yeastinfections.html>
8. Carrillo Muñoz, A.J; Brió S; Cardens, C.D. Infecciones Fúngicas Superficiales por Levaduras y Sertaconazol. Revista Dermatol. Perú, 2002, 12(3): 198-2010. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Consultado el 21 de sep.2015. http://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/dermatologia/v12_n3/infecciones.htm#GÉNERO
9. Gregorí Valdés, Bárbara Susana. Estructura y Actividad de los Antifungicos. Instituto Cubano de Investigaciones de derivados de la Caña de Azúcar. Revista Cubana Farm 2005; 39(2).Ciudad de la Habana, Cuba. Consultado el 23 de septiembre del 2015, disponible en: http://www.bvs.sld.cu/revistas/far/vol39_2_05/far12205.htm
10. Zapata-González F, Cardona-Castro N. Lo que debemos saber sobre los métodos de sensibilidad a los antifúngicos. Universidad CES, Bogotá

Colombia. Publicado en la Rev CES Med 2012; 26(1): 71-83. Consultado el 23 de setiembre del 2015, disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/cesm/v26n1/v26n1a07>.

11. Ochiuzzi, María E.; Arechavala, Alicia; Guelfand, Liliana; Maldonado, Iavana; Soloaga, Rolando; y Red de micología CABA, Argentina. Evaluación de las tarjetas AST-YSO1 del sistema Vitek 2 para determinar la sensibilidad a antifúngicos de levaduras del género *Candida*. Publicado en la Rev. Argent Microbiol. 2014; 46(2):111-118. Consultado el 23 de septiembre del 2015.
12. Pérez Guillermo. Secreción. Sitio electrónico consultado el 23 de septiembre del 2015, y disponible en: <http://www.secreción.com>.
13. Zambrano Zambrano, Ana; Brito Iván. Microbiología. Caracas, Octubre del 2004.
14. Secoli, Silvia Regina; Correa de Jesús, Valeria. Complicaciones de la utilización del catéter central de inserción periférica. Publicado en Rev. Ciencias.vol.6, num.2 (2007).
15. Gil Hermoso, María de los Remedios; Ibarra Fernandez, Antonio José. Aspiración de secreciones a través de tubos endotraqueales. Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos y Neonatales. Hospital Torrecárdenas. Almería. España. Sitio electrónico consultado el 23 de septiembre del 2015, y disponible en: <http://www.eccpn.aibarra.org/temario/seccion5/capitulo71/capitulo71.htm>
16. Kate Cronan, MD. Cultivo de las secreciones de heridas. Fecha de revisión: marzo de 2009.

17. Guillermo Pérez. Secreción vaginal Publicado bajo licencia CC BY-SA 3.0. Sitio electrónico consultado el 23 de septiembre del 2015, y disponible en: <http://www.secreción.com>.
18. Arias barraza, Stefani. Secreción faríngea. Publicado el 17 de agosto del 2011. Consultado el 23 de septiembre del 2015, y disponible en: <http://www.es.scribd.com>
19. Storck, Susan. Cultivo de secreción uretral. Publicado el 30 de septiembre del 2013. Consultado el 23 de septiembre del 2015, y disponible en: <http://www.nlm.nih.gov>

ANEXO N° 3

REPORTE DE DATOS EQUIPO COMPA2 VITEX2, LABORATORIO DE MICROBIOLOGIA, HOSPITAL III DANIEL ALCIDES CARRION, ENERO 2012-AGOSTO 2015																
N°	paciente	edad	sexo	Institución	procedencia	servicio	Fecha recogida	Código muestra	Tipo Muestra	Fecha análisis	Código organismo	Nombre organismo	Flucitossina	Flucanazol	Voriconazol	Secreción
1	LAQUI TELLEZ MIGUEL	75	M	HDAC	INTERNADO	MEDICINA INTERNA	40936	671	Secreciones	40940.6953	canalb	Candida albicans	S	S	S	esputo
2	FIGUEROA URQUIZO VICTOR ELISSA	60	F	HDAC	AMBULATORIO	NEUMOLOGIA	40939	687	Secreciones	40941.5367	canalb	Candida albicans	S	S	S	esputo
3	XXXX GAMEZ GREGORIO MATEO	45	M	HDAC	INTERNADO	MEDICINA INTERNA	40939	688	Secreciones	40941.5376	canalb	Candida albicans	S	S	S	esputo
4	CHAMBE VARGAS AMADEO	84	M	HDAC	UCI	UCI	40940	675	Secreciones	40941.51	canalb	Candida albicans	S	S	S	secrecion bronquial
5	XXX FERNANDEZ VDA DE ISI JOSEF	87	F	HDAC	INTERNADO	MEDICINA INTERNA	40951	836	Secreciones	40954.5791	cantro	Candida tropicalis	S	S	S	secrecion bronquial
6	PEREZ RODRIGUEZ ARNOLD WALTER	12	M	HDAC	AMBULATORIO	NEUMOLOGIA	40954	883	Secreciones	40957.5309	canalb	Candida albicans	S	S	S	secrecion bronquial
7	SHIMIZU XXX SUSUMU	56	F	HDAC	UCI	UCI	40960	971	Secreciones	40962.8044	cantro	Candida tropicalis	S	S	S	secrecion bronquial
8	CRUZ DE MAMANI FORTUNATA	58	F	HDAC	INTERNADO	MEDICINA INTERNA	40962	1039	Secreciones	40968.3741	canalb	Candida albicans	S	S	S	esputo
9	PINEDA MURILLO JULIO CESAR	73	M	HDAC	UCI	UCI	40966	1061	Secreciones	40971.4989	canalb	Candida albicans	S	S	S	esputo
10	XXX FERNANDEZ VDA DE ISI JOSEF	87	F	HDAC	UCI	UCI	40967	1093	Secreciones	40973.4177	cantro	Candida tropicalis	S	S	S	secrecion bronquial
11	JIMENEZ FLORES OSCAR GUILLERMO	77	M	HDAC	AMBULATORIO	NEUMOLOGIA	40967	1098	Secreciones	40973.4223	canalb	Candida albicans	S	S	S	secrecion bronquial
12	MANCHEGO CHIRINOS JOSE	32	M	HDAC	EMERGENCIA	EMERGENCIA	40968	1099	Secreciones	40973.4231	cantro	Candida tropicalis	S	S	S	secrecion bronquial
13	DIAZ GUZMAN DAVID JOHAN	26	M	HDAC	INTERNADO	MEDICINA INTERNA	40969	1102	Secreciones	40974.47	cangla	Candida glabrata	S	S	S	secrecion bronquial
14	ESTRADA CASTRO RN	10d.	U	HDAC	INTERNADO	NEONATOLOGIA	40986	1296	Secreciones	40989.526	canalb	Candida albicans	S	S	S	Cateter V. central
15	ESTRADA CASTRO RN	10d.	U	HDAC	INTERNADO	NEONATOLOGIA	40986	1324	Secreciones	40994.5835	canalb	Candida albicans	S	S	S	cateter V. central
16	HUACHANI DE HUANCO SIMONA HILA	58	F	HDAC	INTERNADO	MEDICINA INTERNA	40988	1316	Secreciones	40990.7466	canalb	Candida albicans	S	S	S	secrecion bronquial

ANEXO 4: RESULTADOS GENERALES

Año	Frecuencia	Porcentaje
2012	63	18.9
2013	106	31.7
2014	112	33.5
2015	53	15.9
Total	334	100.0

Mes	Frecuencia	Porcentaje
Enero	41	12.3
Febrero	31	9.3
Marzo	29	8.7
Abril	29	8.7
Mayo	26	7.8
Junio	29	8.7
Julio	41	12.3
Agosto	16	4.8
Setiembre	19	5.7
Octubre	30	9.0
Noviembre	22	6.6
Diciembre	21	6.3
Total	334	100.0

Edad	Frecuencia	Porcentaje
hasta 30 días	9	2.7
31 días a 15 años	9	2.7
16 a 30 años	16	4.8
31 a 45 años	58	17.4
46 a 60 años	55	16.5
61 a 75 años	83	24.9
Más de 75 años	104	31.1
Total	334	100.0

Sexo	Frecuencia	Porcentaje
Femenino	177	53.0
Masculino	157	47.0
Total	334	100.0

Institución	Frecuencia	Porcentaje
HDAC	299	89.5
Cono Sur	7	2.1
Cono norte	4	1.2
Metro	23	6.9
CAP ITE	1	.3
Total	334	100.0

Procedencia	Frecuencia	Porcentaje
Internado	208	62.3
Ambulatorio	126	37.7

Servicio	Frecuencia	Porcentaje
Medicina interna	97	29.0
Obstetricia	31	9.3
Shock Trauma	29	8.7
Observación	8	2.4
Urología	4	1.2
Gineco-obstetricia	7	2.1
Otorrinolaringología	1	.3
Cardiología	1	.3
Cirugía General	7	2.1
Oftalmología	1	.3
Neumología	34	10.2
UCI	63	18.9
Emergencia	3	.9
Neonatología	8	2.4
Medicina General	6	1.8
UCIN	28	8.4
Traumatología	1	.3
Pediatría	5	1.5
Total	334	100.0

Organismo	Frecuencia	Porcentaje
Candida Albicans	245	73.4
Candida tropicalis	43	12.9
Candida Glabrata	29	8.7
Candida Lucitaniae	4	1.2
Candida Parapsilosis	10	3.0
Candida Dubliniensis	2	.6
Candida Guilliermondii	1	.3
Total	334	100.0

Flucitosina

Sensibilidad	Frecuencia	Porcentaje
Sensible	331	99.1
Resistente	1	.3
Intermedio	2	.6
Total	334	100.0

Fluconazol

Sensibilidad	Frecuencia	Porcentaje
Sensible	325	97.3
Resistente	2	.6
Intermedio	7	2.1
Total	334	100.0

Voriconazol

Sensibilidad	Frecuencia	Porcentaje
Sensible	328	98.2
Resistente	5	1.5
Intermedio	1	.3
Total	334	100.0

Tipo de secreción	Frecuencia	Porcentaje
Espudo	83	24.9
Secreción bronquial	167	50.0
Cateter venoso central	19	5.7
Secreción herida operatoria	14	4.2
Secreción vaginal	43	12.9
Secreción faringea	3	.9
Secreción uretral	5	1.5
Total	334	100.0

