



# UNIVERSIDAD NACIONAL DEL ALTIPLANO DE PUNO

## FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS

### ESCUELA PROFESIONAL DE BIOLOGÍA



## MICOSIS OPORTUNISTA EN PACIENTES QUE ASISTEN AL PROGRAMA DE TUBERCULOSIS DEL HOSPITAL REGIONAL

MANUEL NUÑEZ BUTRON

TESIS

PRESENTADO POR:

Bach. CRISTHIAN RUBEL ALCOS TITO

PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE:

LICENCIADO EN BIOLOGÍA

PUNO – PERÚ

2020



## DEDICATORIA

*Dedico este trabajo a mi padre que se encuentra en el cielo y sé que desde ahí siempre me ha guiado y cuidado, a mi madre que en todo momento ha estado conmigo apoyándome, a mis hermanas y cuñados que siempre han estado ahí para apoyarme y a todos los docentes de la facultad de Ciencias Biológicas.*

**Cristhian Alcos**



## AGRADECIMIENTO

Agradezco a Dios por todo lo que me ha dado.

A todos los docentes de la facultad de Ciencias Biológicas por concederme su apoyo y compartirme sus conocimientos, así como su acertado asesoramiento en todo lo que fue mi carrera profesional, por su amistad, dedicación, y por brindarme sus conocimientos académicos durante mi formación como futuro profesional, en especial a la Dra. Vicky por haberme guiado en todo el proceso de este trabajo.

A mis padres y hermanas por su apoyo incondicional, por sus consejos y valores que me brindaron y por la motivación constante que me permitió ser una persona de bien.

A mis amigos que me acompañaron en toda la carrera y a todas las personas que de una u otra forma estuvieron a mi lado apoyándome y que me enseñaron mucho y me dieron ánimo para seguir.

**Cristhian Alcos**



## INDICE GENERAL

**DEDICATORIA**

**AGRADECIMIENTO**

**INDICE GENERAL**

**ÍNDICE DE FIGURAS**

**ÍNDICE DE TABLAS**

**ÍNDICE DE ACRÓNIMOS**

**RESUMEN** ..... 9

**ABSTRACT**..... 10

### CAPITULO I

#### INTRODUCCIÓN

**1.1. OBJETIVO GENERAL**..... 12

**1.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**..... 12

### CAPITULO II

#### REVISIÓN DE LITERATURA

**2.1. ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN**..... 13

**2.2. MARCO TEÓRICO** ..... 17

2.2.1. La tuberculosis ..... 17

2.2.2. Hongos oportunistas ..... 22

2.2.3. Genero Aspergillus (aspergilosis) ..... 26

2.2.4. Enfermedades producidas por aspergillus ..... 29

2.2.5. Tuberculosis y aspergilosis ..... 30

2.2.6. Genero Candida ..... 30

2.2.7. Manifestaciones clínicas ..... 34

2.2.8. Candidiasis y tuberculosis..... 35

2.2.9. Candidiasis y aspergilosis ..... 35

### CAPITULO III

#### MATERIALES Y MÉTODOS

**3.1. ÁMBITO DE ESTUDIO** ..... 37

**3.2. POBLACIÓN** ..... 37

**3.3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN** ..... 37

3.3.1 Criterios de exclusión ..... 38

**3.4. MEDIOS DE CULTIVO**..... 39

**3.5. METODOLOGÍA** ..... 40



3.5.1. Fase pre-analitica.....	40
3.5.2. Fase analítica.....	43
3.5.3. Fase post-analitica .....	47

## CAPITULO IV

### RESULTADOS Y DISCUSIÓN

<b>4.1. HONGOS OPORTUNISTAS EN PACIENTES QUE ASISTEN AL PROGRAMA DE TUBERCULOSIS SIN TRATAMIENTO, CON TRATAMIENTO (INICIO, TRATAMIENTO Y MULTIDROGORRESISTENTE), MEDIANTE CULTIVOS IN VITRO. ....</b>	<b>51</b>
<b>4.2. HONGOS OPORTUNISTAS MÁS PREVALENTES EN PACIENTES QUE ASISTEN AL PROGRAMA DE TUBERCULOSIS SEGÚN EDAD, SEXO, TRATAMIENTO Y MULTIDROGORRESISTENTE. ....</b>	<b>53</b>
4.2.1. Hongos oportunistas según grupo etario.....	53
4.2.2. Hongos oportunistas más prevalentes según sexo (Tabla6).....	55
4.2.3 Hongos oportunistas más prevalentes según tratamiento (Tabla 7).....	56
<b>V. CONCLUSIONES .....</b>	<b>58</b>
<b>VI. RECOMENDACIONES .....</b>	<b>59</b>
<b>VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>60</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>67</b>

**Área:** Ciencias Biomédicas

**Línea:** Diagnostico y Epidemiologia

**FECHA DE SUSTENTACIÓN:** 16 de enero del 2020



## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1:</b> Resumen de las decisiones terapéuticas para casos de tuberculosis pulmonar positivos o negativos.....	21
<b>Figura 2:</b> Características microscópicas del género <i>Aspergillus</i> .....	26
<b>Figura 3:</b> Estructura molecular de la pared celular del hongo oportunista <i>Cándida albicans</i> .....	33
<b>Figura 4:</b> Pared celular micótica de levaduras.....	33
<b>Figura 5:</b> Hospital Regional Manuel Núñez Butron ...	37
<b>Figura 6:</b> Programa de tuberculosis.....	37
<b>Figura 7:</b> Autoclave .....	41
<b>Figura 8:</b> Material para la preparación del medio .....	41
<b>Figura 9:</b> Tinción de Gram... ..	44
<b>Figura 10:</b> Microfotografía de frotis de Esputo, sometida a tinción Gram .....	44
<b>Figura 11:</b> Pipeta automática y tubos de ensayo .....	45
<b>Figura 12:</b> Suero sanguíneo.....	45
<b>Figura 13:</b> Sueros con la muestra de levadura .....	45
<b>Figura 14:</b> Se colocó una gota de la suspensión .....	45
<b>Figura 15:</b> Cantidad de agua destilada.....	46
<b>Figura 16:</b> Agar arroz (punto de ebullición).....	46
<b>Figura 17:</b> Placas con agar a .....	46
<b>Figura 18:</b> Siembra de la muestra.....	46
<b>Figura 19:</b> Hospital Manuel Nuñez Butron.....	68
<b>Figura 20:</b> Programa de tuberculosis.....	68
<b>Figura 21:</b> Área de baciloscopia y coproparasitología.....	68
<b>Figura 22:</b> Cámara de bioseguridad.....	68
<b>Figura 23:</b> Procesamiento de muestras .....	69
<b>Figura 24:</b> Incubadora para hongos .....	69
<b>Figura 25:</b> Microscopio binocular .....	69
<b>Figura 26:</b> Incubadora para hongos de laboratorio de biología.....	69
<b>Figura 27:</b> Estufa a 37 °C.....	70
<b>Figura 28:</b> Muestras de esputo.....	70
<b>Figura 29:</b> Medios de cultivo (Sabouraud).....	70
<b>Figura 30 y 31:</b> Medios de cultivo con crecimiento de hongos oportunistas levaduriformes .....	71
<b>Figura 32:</b> Identificación con suero fisiológico a 40x.....	71
<b>Figura 33:</b> Materiales para la técnica del tubo germinativo. ....	71
<b>Figura 34:</b> Se colocó 1 ml de suero sanguíneo .....	72
<b>Figura 35:</b> Inoculación de la levadura.....	72
<b>Figura 36:</b> Tubos con suero sanguíneo y levaduras.....	72
<b>Figura 37:</b> Observación al microscopio de las láminas.....	73
<b>Figura 38:</b> Identificación de <i>Candida albicans</i> (tubo germinativo). ....	73
<b>Figura 39:</b> Medios de cultivo (Agar Arroz).....	74
<b>Figura 40:</b> Siembra en el medio de cultivo.....	74



## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1:</b> Clasificación de medicamentos antituberculosos.....	21
<b>Tabla 2:</b> Muestras de esputo del programa de tuberculosis del hospital Manuel Núñez Butrón clasificados según grupo etario, siendo el grupo de 50 años a más el más frecuente. ....	50
<b>Tabla 3:</b> Clasificación de muestras de esputo del programa de tuberculosis según el sexo, siendo el sexo masculino más frecuente.....	50
<b>Tabla 4:</b> Hongos oportunistas más prevalentes aislados de pacientes que asisten al Programa de Control y Prevención de Tuberculosis.....	51
<b>Tabla 5:</b> Hongos oportunistas más frecuentes en pacientes que asisten al Programa de Control y Prevención de Tuberculosis según grupo etario. (Tabulación cruzada) .....	54
<b>Tabla 6:</b> Hongos oportunistas más frecuentes en pacientes que asisten al programa de control y prevención de tuberculosis según el género de cada paciente. ....	55
<b>Tabla 7:</b> Hongos oportunistas más frecuentes en pacientes que asisten al Programa de Control y Prevención de Tuberculosis según tratamiento. ....	56



## ÍNDICE DE ACRÓNIMOS

<b>NTSCTB:</b>	Norma técnica de Salud para el Control de la Tuberculosis
<b>MDR:</b>	Multidrogoresistente
<b>TB (XDR):</b>	Tuberculosis extremadamente resistente
<b>RF:</b>	Rifampicina
<b>HIN:</b>	Isoniacida
<b>rDNA:</b>	Acido desoxirribonucleico ribosómico
<b>EPOC:</b>	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
<b>API:</b>	Aspergilosis pulmonar invasiva
<b>ABPA:</b>	Aspergilosis broncopulmonar alérgica
<b>PAS:</b>	Proteinasas aspárticas secretadas



## RESUMEN

La incidencia y la gravedad de la infección pulmonar en pacientes que asisten a los Programas de Tuberculosis aumenta cada vez más, por el incremento de infecciones oportunistas de origen fúngico que tiene una respuesta clínica muy similar donde las terapias utilizadas indebidamente que condicionan mayor inmunosupresión, razón por la cual se plantea los siguientes objetivos :1.- Determinar hongos oportunistas (mohosos y levaduriformes) en pacientes que asisten al programa de tuberculosis sin tratamiento, con tratamiento (inicio, tratamiento y multidrogorresistente), mediante cultivos in vitro. 2.- Evaluar los hongos oportunistas más prevalentes según edad, sexo y tratamiento. La metodología utilizada para la determinación de hongos oportunistas fue por el método de la observación directa de tinción de gram, cultivo en medios selectivos y la prueba del tubo germinativo para *Candida albicans*, de acuerdo a las normas vigentes del Instituto Nacional de Salud. (2017), y para determinar los hongos oportunistas más prevalentes en pacientes que asisten al programa de tuberculosis según edad, sexo, tratamiento y multidrogorresistente se recolectó los datos de los pacientes que asisten al Programa de Tuberculosis, mediante las historias clínicas y fichas bacteriológicas. Los resultados obtenidos fueron: la micosis oportunista en pacientes que asisten al programa de tuberculosis y que fueron a causa de hongos levaduriformes aislándose *Candida albicans* con un 90.6% y *Candida sp* con un 9.4% de un total de 117 cultivos positivos a hongos oportunistas siendo el sexo masculino más frecuente con un 70,1% y respecto al grupo etario el grupo con una mayor prevalencia fue de 41 a 50 años con un 19.7% seguido del grupo de 51 a 60 con un 16.2%, donde los pacientes sin tratamiento fueron los que tuvieron mayor prevalencia a *Candida albicans* con un 95.7% del total de muestras positivas así mismo estos datos servirán para mejorar el diagnóstico y tratamiento de pacientes que asisten al programa de tuberculosis.

**Palabras clave:** Tuberculosis, Aspergillosis, candidiasis, multidrogorresistente, paciente inmunodeficiente



## ABSTRACT

The incidence and severity of lung infection in patients who attend tuberculosis programs increases more and more, due to the increase in opportunistic infections of fungal origin that has a very similar clinical response where unduly infected therapies that cause greater immunosuppression, reason for which the following objectives are proposed: 1.- To determine opportunistic fungi (moldy and yeast-like) in patients who attend the tuberculosis program without treatment, with treatment (start, treatment and multidrug-resistant), using in vitro cultures. 2.-Evaluate the most prevalent opportunistic fungi according to age, sex and treatment. The methodology used for the determination of opportunistic fungi was by the method of direct observation of gram staining, culture in selective media, and the germ tube test for *Candida albicans*, according to the current regulations of the National Institute of Health. (2017), and to determine the most prevalent opportunistic fungi in patients attending the tuberculosis program according to age, sex, treatment, and multidrug-resistant, data was collected from patients attending the tuberculosis program, using clinical histories and bacteriological records. . The results obtained were: opportunistic mycosis in patients who attended the tuberculosis program and were caused by yeast fungi, with *Candida albicans* being isolated with 90.6% and *Candida sp* with 9.4% of the total of 117 positive products for opportunistic fungi, being male. more frequent with 70.1% and with respect to the age group the group with the highest prevalence was from 41 to 50 years with 19.7% followed by the group from 51 to 60 with 16.2%, where patients without treatment They were the ones with the highest prevalence of *Candida albicans* with 95.7% of the total of positive samples. In addition, these data will serve to improve the diagnosis and treatment of patients who attend the tuberculosis program.

**Keywords:** Tuberculosis, Aspergillosis, candidiasis, multidrug-resistant, immunodeficient patient



## CAPITULO I

### INTRODUCCIÓN

En la actualidad, la gravedad de las infecciones pulmonares se ha incrementado, porque la enfermedad difiere de los asociados por una gran cantidad de potenciales patógenos como son los hongos, los cuales no se tienen en cuenta por ser inmunodeficiente, pero la clínica de los mismos es parecido y el tratamiento muchas veces suele ser erróneo por una mala identificación, siendo de gran ayuda un tratamiento eficaz para el paciente llegar a identificar el agente causal de la enfermedad respiratoria en casos de que se demuestre que el agente patógeno no es un *Mycobacterium tuberculosis* el causante.

Las infecciones oportunistas se presentan fundamentalmente en huéspedes inmunocomprometidos con disfunción de mecanismos de defensa (Vásquez & Arenas 2008), de 183 el 41.6% de los pacientes estudiados presentaron una micosis asociada principalmente a síndrome de inmunodeficiencia adquirida y a tuberculosis pulmonar siendo el género *Candida* el más frecuente (Hernández *et al.* 2003), *Candida sp.* Que constituye el microorganismo más frecuentemente implicado en las infecciones por hongos en pacientes críticamente enfermos siendo la forma más común de candidiasis invasiva. (Lazo *et al.* 2018), los aislamientos mediante cultivos o las técnicas de detección antigénicas no son capaces de distinguir entre colonización e infección invasiva, y las biopsias rara vez se pueden realizar por la situación clínica (Curvero *et al.* 2015).

La tuberculosis y la micosis oportunista son un problema de salud pública, siendo la inmunosupresión uno de los factores predisponentes en común para este tipo de enfermedades ;en las dos últimas décadas se ha observado un inexorable aumento de las infecciones fúngicas oportunistas, en especial en pacientes inmunocomprometidos, con enfermedades de base severas, terapias prolongadas, o bien, con factores predisponentes al



desarrollo de estas infecciones y con riesgo de posterior infección fúngica invasiva por lo que han emergido como una importante causa de morbi-mortalidad (Giusiano 2010).

El aumento significativo de las infecciones fúngicas sistémicas oportunistas es debido, a las medidas de soporte vital, aumento del uso de antibióticos de amplio espectro, la implantación de material protésico, terapia con corticoides y, en general, cualquier tipo de inmunosupresión (terapéutica o adquirida). Sin el tratamiento adecuado, la mortalidad de las infecciones fúngicas sistémicas es muy alta, lo que unido a los costes de hospitalización que este tipo de infecciones genera, las convierten en entidades de gran trascendencia en la práctica diaria en el medio hospitalario (Cuenca *et al.* 2006).

Es por ello que se decidió determinar las micosis oportunistas en pacientes que asisten al programa de tuberculosis identificar a los hongos oportunistas de las muestras de esputo y su identificación respectiva como son la prueba del clamidosporo y pruebas, así mismo la cantidad de pacientes que asisten al programa de tuberculosis con tratamiento sin tratamiento y multidrogorresistentes. Por todo lo expuesto se plantearon los siguientes objetivos:

### **1.1. OBJETIVO GENERAL**

Determinar micosis oportunista en pacientes que asisten al Programa de Tuberculosis del Hospital Regional Manuel Núñez Butron

### **1.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Determinar hongos oportunistas (mohosos, levaduriformes) en pacientes que asisten al programa de tuberculosis sin tratamiento, con tratamiento (inicio, tratamiento y multidrogorresistente), mediante cultivos *in vitro*.
- Evaluar hongos oportunistas más prevalentes en pacientes que asisten al programa de tuberculosis según edad, sexo, tratamiento y multidrogorresistente.



## CAPITULO II

### REVISIÓN DE LITERATURA

#### 2.1. ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN

Casquero *et al.* (2006) en el hospital Nacional Hipólito Unanue de Lima y en el Hospital de Belén de Trujillo, en su artículo llegó a concluir que la frecuencia de aspergiloma en los pacientes evaluados de ambos hospitales fue de 43%, siendo el principal agente etiológico *Aspergillus fumigatus*. Por otro lado, López & Berazain (2015) en Cochabamba (Bolivia) en la Universidad Mayor de San Simón en su artículo mencionan que es una patología poco frecuente en la población, que afecta principalmente a pacientes inmunodeprimidos, del mismo modo Flores & Arteaga (2018) en el hospital Regional 1° de octubre de México en su artículo concuerdan que es una enfermedad poco frecuente en pacientes inmunocompetentes, que debe sospecharse ante una evolución crónica. Así mismo Bosco *et al.* (2015) Argentina, en su artículo “Inusual presentación infecciosa oportunista en pulmón secuelar: reporte de un caso clínico”, menciona que la aspergilosis pulmonar es consecuencia de enfermedades crónicas tales como la tuberculosis.

Restrepo *et al.* (2015) Bogotá, (Colombia) en su artículo menciona que los pacientes con trastornos hematológicos, tienen un riesgo mayor de aspergilosis pulmonar invasiva, presentando manifestaciones clínicas propias de uno o más de los diferentes síndromes con los que se asocia la infección del pulmón por *Aspergillus spp.* Como también Guillermo *et al.* (2008) en su artículo “Aspergilosis: una patología a considerar” menciona que la infección por *aspergillus* debe ser considerada por su morbimortalidad en pacientes inmunodeprimidos, teniendo en cuenta que la aspergilosis pulmonar es causada por el *Aspergillus fumigatus* el cual tiene una diseminación hematógona.



García *et al.* (2012) en su artículo menciona que la colonización fúngica se localiza en cavidades pulmonares pre-existentes, generalmente debido a lesiones tuberculosas, pero puede ocurrir dentro de cavidades de etiologías diversas. Por otro lado, Esquivel *et al.* (2017) en su artículo “Aspergiloma en paciente con tuberculosis pulmonar activa”, también menciona que el aspergiloma pulmonar usualmente ocurre en una cavidad preexistente del parénquima pulmonar, originada en la mayoría de los casos por una tuberculosis cavitaria previamente curada. Zotes *et al.* (2015), México, en su artículo considera que el tratamiento quirúrgico debe ser de primera elección en los casos de aspergiloma pulmonar, incluso en pacientes asintomáticos. así mismo Torales *et al.* (2010) en su artículo “Aspergiloma pulmonar bilateral”, encontró que el Aspergiloma bilateral es una causa grave de hemoptisis severa que siempre se deberá tenerse presente, ante un paciente portador de secuelas tuberculosas pulmonares biapicales. Mientras que Blanco *et al.* (2011) en su artículo menciona que la Aspergilosis pulmonar necrotizante crónica como complicación de silicosis, con un riesgo potencial y su disponibilidad de tratamientos efectivos que se inician precozmente, y zambrano *et al.* (2007) en su artículo menciona que en la aspergilosis necrotizante crónica existe una invasión local del parénquima y destrucción. A diferencia de la aspergilosis invasora no invade vasos sanguíneos ni se disemina a otros órganos.

Valle *et al.* (2010) Colombia, en su artículo “Coinfección de tuberculosis y candidiasis pulmonar en paciente previamente sana”, reporta que la colonización por *Aspergillus spp* es frecuente en los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, como también la aspergilosis pulmonar invasiva puede afectar a dichos pacientes. Así como también cruz *et al.* (2007) en su artículo reporta un caso clínico de un paciente con VIH y tuberculosis pulmonar, que resulta dentro del estudio 3 muestras positivas a *aspergillus fumigatus*, teniendo en cuenta que las muestras fueron descritas como purulentas. En cambio, Carrillo *et al.* (2008) Lima (Perú) en su artículo “Fiebre prolongada como manifestación de



aspergiloma pulmonar en un paciente con antecedente de tuberculosis”, demuestra que, en un paciente con antecedentes de tuberculosis pulmonar, puede llegar a padecer un síndrome febril y con una sintomatología general puede llegar a asociarse a un caso infrecuente de aspergiloma pulmonar.

Respecto al género *Candida* según Fontalvo *et al.* (2016) en su artículo el género *Candida* y el agente infeccioso *Mycobacterium tuberculosis* está bien descrito, los aislados de especímenes respiratorios suelen ser ignorados considerándolo como patógeno comensal. Así mismo Kali *et al.* (2013) en su artículo “Prevalence of *Candida* co-infection in patients with pulmonary tuberculosis” menciona que pacientes con tuberculosis pulmonar pueden llegar a tener una coinfección con *Candida* spp y la prevalencia de *Candida* no albicans está en aumentando, como la especie *Candida glabrata* que está más fuertemente asociado con la vejez, así como también Hernández *et al.* (2003) en su artículo “Frecuencia de micosis en pacientes inmunosuprimidos de un hospital regional de la Ciudad de México” menciona que se obtuvieron 183 aislamientos de levaduras y 66 de hongos filamentosos. Donde se diagnosticaron 45 micosis de las cuales un mayor porcentaje fueron candidiasis pulmonar (32 casos). Las especies de *Candida* más frecuentes asociadas a patología fueron *Candida albicans* y *C. parapsilosis*.

Martines *et al.* (2014) en su artículo indica que el diagnóstico temprano de *Candida lusitaniae* es importante ya que este puede desarrollar resistencia in vivo a la anfotericina B durante la terapia. Además, también indica Camacho *et al.* (2017) en su artículo que PCR es una herramienta útil para detectar especies de *Candida*, que comúnmente se encuentra en pacientes hospitalizados realizándose esta prueba en muestras de esputo, así como también Moreno & Moreno (2017) en su artículo indican que la mayor cantidad de pacientes presentaron candidemia y que fueron del área de cuidados intensivos y medicina interna siendo *Candida albicans* la especie más prevalente con un 33%, así como también Torrealba



*et al.* (2016) en su artículo menciona que en pacientes con diabetes con lesiones bucales presentan en su mayoría *Candida albicans* pero también resalta otras especies de *Candida*.

Boue *et al.* (2011) en su artículo menciona que un estudio microbiológico de las infecciones respiratorias leves, todas se realicen mediante la muestra de esputo, introduciendo un nuevo diseño, la toma de muestra modificada, obteniendo así el patógeno exacto y dar seguimiento a su tratamiento, teniendo como prevalente al género *Candida*.

Krishnamurthy *et al.* (2013) En un estudio de micosis oportunistas en enfermedades pulmonares en un hospital de tercer nivel” de la India reporta que encontró un 66% de micosis oportunista en pacientes con enfermedades pulmonares, así como también, Kalyani *et al* (2016), En un estudio sobre aislamiento de agentes fúngicos en muestras de esputo de pacientes con tuberculosis multidrogorresistente en la India obtuvo un 62% de hongos oportunistas. Por otro la Misbah *et al.* (2010) en un estudio en la India, reporta una prevalencia de 28 % de infecciones fúngicas pulmonares en pacientes con enfermedad respiratoria crónica,

Khanna *et al.* (2010) en su artículo “Un estudio de flora micotica en el tracto respiratorio en tuberculosis pulmonar” reporta a *Candida albicans* con una frecuencia de 62%, en pacientes con secuelas al tratamiento de tuberculosis. Así como también (Ocaña, 2016) reporta a *Candida albicans* con 69% en pacientes con infecciones respiratorias y enfermedades inmunodeficientes. Gómez *et al.* (2000) En un estudio sobre determinación de micosis profundas y oportunistas en usuarios con enfermedades de vías respiratorias en el Hospital I Tingo María” Perú, obtuvo un 57.4% en pacientes del sexo femenino con micosis profundas y oportunistas que presentaban enfermedades de vías respiratorias.



## 2.2. MARCO TEÓRICO

### 2.2.1. La tuberculosis

El *Mycobacterium tuberculosis* es el agente patológico de la tuberculosis siendo esta una enfermedad bacteriana infecciosa donde una de sus características histológicas principales es la formación de granulomas, siendo el pulmón el órgano mas afectado por esta enfermedad, aunque su carácter sistémico hace que pueda localizarse en cualquier órgano. La tuberculosis es una enfermedad aun frecuente a nivel mundial con graves consecuencias sanitarias y económicas. Solo después del síndrome de inmunodeficiencia humana adquirida (SIDA), la tuberculosis se considera la segunda causa mundial de mortalidad de origen infeccioso. (Bechini 2016). Sin embargo, en la actualidad el diagnóstico de tuberculosis por el laboratorio se da mediante métodos de diagnóstico actualmente utilizados por lo cual el laboratorio de la Unidad de Bacteriología y Micobacterias en la Corporación para Investigaciones Biológicas. Lo que se quiere en la actualidad es que los profesionales conozcan métodos sofisticados para el diagnóstico de tuberculosis obteniendo de esta manera la disminución del porcentaje de casos positivos (Robledo & Mejía 2001).

En América cada año se registran 220 000 nuevos casos de los cuales 50 000 personas mueren a consecuencia de esta enfermedad, siendo uno de los aspectos más importantes con relación a la tuberculosis, ya que es una afección 100% curable y prevenible, no obstante, se ha convertido en una de la infección transmisible más frecuentes en el ser humano (Bonilla 2008). Por otro lado, la Organización mundial de la salud estima que en el Perú se produce mayor cantidad de casos de tuberculosis de los que son notificados. Para el año 2015, la OMS estimó que se produjeron 37 mil casos de TB, con una tasa de incidencia de 119 casos por 100 mil habitantes y 2500 defunciones por tuberculosis (Alarcón 2017)

De estos casos solo el 10% contrae la tuberculosis multidrogo-resistente (TB MDR) que es producida por cepas resistentes a los antibióticos más efectivos para curar la



tuberculosis, como son la isoniacida y la rifampicina. Siendo lo más preocupante, lo publicado por el MINSA hasta diciembre de 2008, ha notificado 202 casos de TB extremadamente resistente (TB XDR) (Mendoza & Saravia, 2009).

### **Agente causal**

*Mycobacterium tuberculosis*, es un bacilo recto y delgado que mide por los 0.4 x 3µm, es aerobio no formadores de esporas, aunque se tiñen con dificultad, y cuando son teñidos resisten a la decoloración con ácido alcohol por lo tanto se les denomina bacilos “ácido resistentes”. La resistencia ácido depende de la integridad de la envoltura cérica. En medios artificiales se observan cocoides y filamentosas. Este agente causa la tuberculosis y es un patógeno muy perjudicial para el ser humano con frecuencia infecta a personas con SIDA, son patógenos oportunistas, también infecta en personas inmunodeficientes, y en ocasiones producen enfermedades en pacientes con sistema inmunitario normal (Jawetz 2002).

### **Patogénesis**

Al momento de contagio una persona recibirá una carga bacilar que estaba diseminada en el aire, donde la única fuente de contagio es otra persona infectada por este agente patológico, donde algunos de estos bacilos llegaran al alveolo y ahí serán rápidamente fagocitados por los macrófagos pudiendo así ser eliminados por el sistema inmune natural pero si sobreviven a la primera línea de defensa se multiplican activamente en los macrófagos, invadiendo las células cercanas como las células epiteliales y endoteliales alcanzando una alta diseminación que se puede difundir a otros órganos (Rodriguez & Condes 2014), como sabemos el principal reservorio del agente causal de la tuberculosis es el ser humano donde la respuesta inflamatoria difiere de la respuesta habitual al resto de microorganismos debido a que está modificada por una reacción de hipersensibilidad a componentes del bacilo tuberculoso. La inmunidad celular tiene un papel relevante en la



contención de la infección mientras que el rol de la inmunidad humoral es irrelevante (Bechini 2016).

### **Tuberculosis primaria o primo-infección**

Esta se considera una etapa de la tuberculosis donde se da el primer contacto de cualquier órgano con el agente causal (*Mycobacterium tuberculosis*) y la reacción del tejido del paciente a este con la formación del llamado complejo primario, como sabemos el pulmón es el órgano más frecuentemente afectado, siendo, la tuberculosis pulmonar primaria se caracteriza por la formación de usualmente una sola lesión generalmente en la parte media y casi nunca en el ápex de un lóbulo pulmonar, llamado el foco de Ghon (Ferrufino, 2016).

### **Las reacciones del huésped**

Una vez que el bacilo ingreso al huésped, al paso de 4 a 8 semanas de la infección inicial, el organismo empezara a reaccionar mediante una serie de mecanismos, donde adquirirá una resistencia e hipersensibilidad específica, para lo cual se notara una disminución notoria de bacilos en este periodo, es ahí donde se da la evolución de la infección primaria, cuando el bacilo se sobrepone a los mecanismos de defensa, podemos decir que la primo-infección puede originar complicaciones locales y/o sistémicas(Rodríguez 2008).

### **Tuberculosis post-primaria**

Se considera como la enfermedad más común en los adultos y ocurre en individuos que han desarrollado inmunidad mediada por células e hipersensibilidad tardía a *Mycobacterium tuberculosis*. Gran parte de la población con infección tuberculosa latente, el sistema inmune puede controlar la infección. No obstante, en algunos individuos, el microorganismo puede reactivarse y proliferar, causando TBC post primaria (Manonelles & Quadrelli 2014)



## Tratamiento

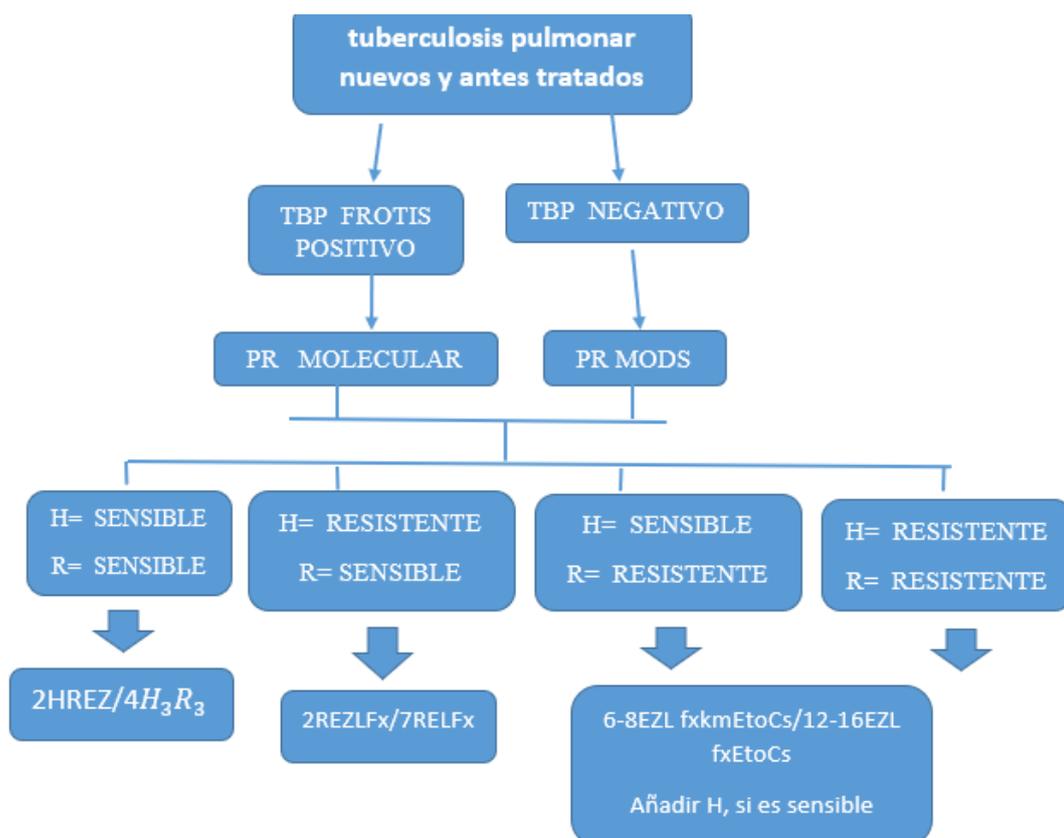
El tratamiento contra la tuberculosis en frecuencia son tratamientos prolongados, esto para poder evitar la multiresistencia. Los dos primeros meses se le da un tratamiento que consiste en 4 drogas, seguidamente de 4 meses de terapia bisemanal, teniendo una eficacia de curar al 95% de los enfermos. En la fase bisemanal, debido a que la Rifampicina (RF) y la Isoniacida (HIN) tienen una velocidad de inicio de la acción y una duración muy diferente. (Álvarez *et al.* 1998) sin embargo el uso de nuevas drogas y observando la eficacia de las quinolonas, especialmente el moxifloxacino, contra la tuberculosis, constituye uno de los avances más importantes en terapia. La bedaquilina (TMC-207) una dyarilquinolina; o el delamanid (OPC-6783) un nitroimidazol, han demostrado que agregadas a la terapia habitual para la multiresistencia son capaces de mejorar la conversión del cultivo a los dos meses. (Rodriguez & Condes 2014)

En la actualidad hay tres tipos de vacunas en estudio: reingeniería de la BCG con idea de mejorar su respuesta inmune, reforzar la respuesta previa de la BCG o vacunas vivas nuevas. Aún no ha aparecido una vacuna con mejores resultados que la BCG (Tabla 1).

**Tabla 1:** Clasificación de medicamentos antituberculosos

Grupo	Medicamentos
<b>Grupo 1:</b> Agentes de primera línea	Isoniacida (H), rifampicina (R), etambutol (E), pirazinamida (Z), rifabutina (Rfb), estreptomicina (S).
<b>Grupo 2:</b> Agentes inyectables de segunda línea	Kanamicina (Km), amikacina (Am), capreomicina (Cm).
<b>Grupo 3:</b> Fluoroquinolonas	levofloxacina (Lfx), moxifloxacina (Mfx)
<b>Grupo 4:</b> Agentes de segunda línea bacteriostáticos orales	etionamida (Eto), cicloserina (Cs), ácido para-amino salicílico (PAS)
<b>Grupo 5:</b> Agentes con evidencia limitada	clofazimina (Cfz), linezolid (Lzd), amoxicilina/clavulánico (Amx/Clv), meropenem (Mpm), imipenem/cilastatina (Ipm/Cln), dosis altas de isoniacida, claritromicina (Clr), tioridazina (Tio)

**Fuente:** Ministerio de salud 2013 (Norma Técnica De Salud Para La Atención Integral De Las Personas afectadas por la tuberculosis)



**Figura 1:** Resumen de las decisiones terapéuticas para casos de tuberculosis pulmonar positivos o negativos. TBP: tuberculosis pulmonar, PR: prueba rápida, H: isoniacida, R: rifampicina, E: etambutol, Z: pirazinamida, Lfx: levofloxacina, km: kanamicina, Eto: etionamida Cs: cicloserina. Fuente: (MINSa 2013)



## **Resistencia a los antibióticos**

La salud pública se basa en respecto a los avances de la medicina y el desarrollo tecnológico, centrándose en los efectos de las vacunas y antibióticos sobre una determinada enfermedad infecciosa, sin embargo, en los últimos años se vino observando el uso indiscriminado de antibióticos, lo que por consecuencia provoca una resistencia bacteriana (Ponce & Lòpez 2015).

### **La tuberculosis farmacorresistente**

La tuberculosis es una enfermedad que ha generado en los últimos años resistencia a varios antibióticos siendo uno de estos las fluoroquinolonas (ciprofloxacina, ofloxacina, levofloxacina o moxifloxacino) así como también (kanamicina, capreomicina o amikacina). En la actualidad existe 3 tipos de resistencia que son la Resistencia primaria: Que son pacientes que nunca han recibido algún tratamiento, dada que su resistencia es natural o por una evolución del agente bacteriano, en cambio la resistencia secundaria se trata de una resistencia adquirida y finalmente la resistencia transitoria que es aquella que puede aparecer solo en un periodo determinado (Moral et al. 2015).del mismo modo existe pacientes Multidrogoresistente (TB MDR), que son personas que tienen ya una resistencia hasta la segunda línea o incluso hasta la tercera línea donde estos medicamentos no son tan eficaces los TB MDR son a menudo muy contagiosos y por ende pueden infectar una mayor numero de personas, convirtiéndose así un problema de salud pública (Carlos et al. 2010).

#### **2.2.2. Hongos oportunistas**

Estos hongos viven normalmente como saprobios en el ambiente o en cavidades naturales de humano. Son termotolerantes y tienen la capacidad de presentar cambios bioquímicos y morfológicos cuando están en contacto con personas que tienen defectos en sus mecanismos de defensa, los hongos clásicos son: Cándida, Aspergillus, Criptococcus



neoformans, pero en un momento dado cualquier hongo saprofito puede transformarse en un patógeno secundario (Arenas, 2014).

### **Micosis oportunista**

La micosis oportunista son afecciones producidas por hongos que pueden ser filamentosos y levaduriformes, siendo en un mayor porcentaje hongos levaduriformes que causen patologías en el hombre, donde al contraer este hongo, lo que primero hace es colonizarse en el órgano diana, para después infectar y por último producir la enfermedad, en ocasiones pueden invadir tejidos y producir alteraciones y así llegar a causar la muerte (Guisiano 2010), siendo las personas con un sistema inmune comprometido o inmunodeprimido las más susceptibles, teniendo como las micosis las frecuentes las Candidiasis, aspergilosis y mucormicosis, sin embargo otro de los factores más predisponentes de una micosis es el uso cada vez más amplio de los antibióticos, teniendo en cuenta que los pacientes con SIDA son extraordinariamente susceptibles a diferentes micosis generalizadas, donde respecto a las vías de contagio tenemos al aparato respiratorio como a la vía más frecuente de contagio de hongos ya que estos poseen conidios y esporas que son volátiles donde dichos partículas poseen potentes antígenos de superficie capaces de estimular y desencadenar intensas reacciones alérgicas (Brooks *et al.* 2011).

En estos tiempos estas afecciones, lejos de extinguirse, se incrementan día a día; favoreciendo la tecnología a estos microorganismos oportunistas desarrollarse con mayor facilidad, así como la presencia de enfermedades hematológicas, metabólicas y el incremento de trasplantes de órganos (Alexandro 2014), no obstante desde hace décadas se utiliza el término “micosis oportunistas” para infecciones por hongos que viven normalmente como saprobios en el ambiente o en cavidades naturales de seres humanos, son termotolerantes, poseen propiedades que les permiten realizar cambios bioquímicos y morfológicos al entrar



en contacto con personas que tienen defectos en sus mecanismos de defensa; los hongos clásicos son *Candida*, *Aspergillus*, *Cryptococcus neoformans* y zigomicetos; pero en un momento dado, cualquier hongo saprofito puede transformarse en patógeno (Arenas 2014)

Las infecciones micóticas invasivas tiene una mayor incidencia en pacientes con inmunodepresión severa, en quienes la fiebre de origen desconocido es un dato clínico constante (Méndez *et al.* 2012). En cada grupo presentan peculiaridades que han de ser reconocidas para ser enfocadas adecuadamente. Si bien en los últimos años se vieron avances, tanto bajo el punto de vista diagnóstico como terapéutico, las infecciones fúngicas invasoras continúan presentando unas inaceptables tasas de mortalidad. Son producidas casi de manera universal por *Candida spp.* o *Aspergillus spp.* sin embargo, están siendo identificados cada vez con más frecuencia otros hongos que requieren un conocimiento y enfoque clínico individualizado (García & Amutio 2014).

### **Micosis oportunista en la tuberculosis**

Este agente infeccioso *Mycobacterium tuberculosis* presenta características biológicas que pueden llegar afectar cualquier tejido donde la tuberculosis pulmonar es muy frecuente, presentando una diseminación a nivel torácico lo cual generara la aparición de secuelas en la vía aérea, el parénquima pulmonar, el sistema vascular pulmonar, el espacio pleural y la región mediastinal, causando todo esto, el agente causal de la tuberculosis en una persona que padece de una micosis oportunista, complicando todo, pudiendo llegar hasta la muerte (Romero *et al.* 2016), por otro lado uno de los factores también es la pobreza donde en estos últimos años se puede decir que la tuberculosis aún no se extinguirá ya que muchos factores conllevan a esta infección siendo las bajas calidades sanitarias que muchas personas están expuestas, teniendo en cuenta que hay casos reemergentes que abarca la resistencia y la coinfección con el VIH y la TBC.(Bernabé 2007).



La coexistencia entre los hongos patógenos y la tuberculosis pulmonar es una condición clínica que se produce generalmente en pacientes inmunosuprimidos, sin embargo, los pacientes inmunocompetentes pueden tener esta condición con menor frecuencia.(Fontalvo et al., 2016), del mismo modo la Aspergilosis y la Mucormicosis Pulmonar Invasiva son enfermedades causadas por hongos ubicuitarios en pacientes inmunocomprometidos. Numerosas situaciones han sido asociadas con esta condición, particularmente en pacientes con hemopatías malignas que reciben quimioterapia citotóxica. (Ajata & Vega, 2017), así como también se puede deducir que el empleo de procedimientos invasivos facilita la vía de entrada de estos hongos oportunistas. Son numerosos los hongos capaces de causar micosis en inmunosuprimidos; los principales son *Candida* y *Aspergillus*.(Hernández-hernández *et al.* 2003), siendo uno de los antecedente de tuberculosis el de mayor prevalencia en los pacientes con diagnóstico de aspergilosis (García *et al.* 2014).

## **Los oportunistas más frecuentes**

### **Mucorales**

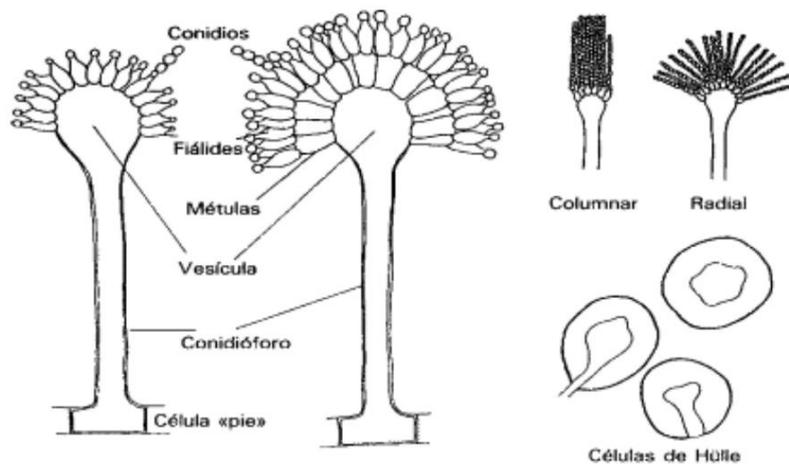
La mucormicosis es una afección que se ha ido incrementando su incidencia en los últimos años. Tanto el diagnóstico como el tratamiento requieren de un personal capacitado para llevarlo a cabo donde la buena evolución está íntimamente relacionada a un diagnóstico temprano y un tratamiento adecuado (Melero & Lasala 2012), también podemos decir que la mucormicosis es una infección causada por hongos del orden de los mucorales; las infecciones causadas por estos hongos generalmente se adquieren por vía respiratoria ya que las esporas de estos se encuentran en el ambiente. En pacientes inmunocomprometidos o diabéticos descompensados, estos microorganismos pueden causar cuadros fatales (Sánchez *et al.* 2008), siendo la característica de invasión vascular por hifas, lo que de- termina

trombosis, infarto y necrosis tisular.(Romano & Runco, 2010), las infecciones causadas por los mucorales se caracterizan por su rápida evolución, con destrucción tisular e invasión de vasos sanguíneos. El principal mecanismo de infección es la vía inhalatoria, seguida por la mecánica de lesiones dérmicas, presentan un curso clínico agresivo que usualmente pone en peligro a la vida del paciente (León & Garzón 2010).

### 2.2.3. Genero *Aspergillus* (aspergilosis)

Reino	: Fungi
Filo	: Ascomycota
Clase	: Eurotiomycetes
Orden	: Eurotiales
Familia	: Trichocomaceae
Género	: <i>Aspergillus</i>

**Fuente:** (Abarca 2000)



**Figura 2:** Características microscópicas del género *Aspergillus*

#### Estructura molecular

Dentro de los hongos filamentosos, hialinos, saprofitos, ubicuos, hialinos se encuentra el género *Aspergillus*, este es un hongo mohoso que está formado por hifas hialinas



y tienen reproducción sexual (con formación de ascosporas en el interior de las ascas) y reproducción asexual con formación de conidios (Serrano & Cardona 2015), La diferenciación en base a la morfología de las distintas especies y variedades del agregado *A. niger* es extremadamente difícil. Los patrones de RFLP del rDNA obtenidos mediante digestión con la enzima SmaI, En los *Aspergillus*, los conidios constituyen cadenas que se originan en la célula conidiógena o fiálide. En algunas especies hay células adyacentes a las fiálides denominadas métulas o células de soporte. Los *Aspergillus* poseen una o dos series de células sobre la vesícula, o bien presentan simultáneamente cabezas de ambos tipos (Carrillo *et al* 2008).

### **Aspergillus**

Este hongo mohoso es ubicuo en la naturaleza y posee una distribución universal y por este motivo que el contacto con este hongo incluye hospederos inmunocompetentes e inmunosuprimidos, podemos decir que la manifestación clínica a causa de este género se da a nivel respiratorio, teniendo ciertos porcentajes de morbilidad y mortalidad lo que es especialmente en pacientes inmunosuprimidos (Cuervo *et al* 2014) donde se conocen unas 900 especies de *Aspergillus*, que Rapper y Fennell clasifican en 18 grupos, de los que sólo 12 se relacionan con enfermedad humana: *Aspergillus fumigatus* (85%), *A. flavus* (5-10%), *A. niger* (2-3%), *A. terreus* (2-3%), *A. versicolor*, *A. nidulans*, *A. glaucus*, *A. clavatus*, *A. cervinus*, *A. candidus*, *A. flavipes* y *A. ustus* (Alcalá *et al.* 2006).

La aspergilosis invasiva junto con la aspergilosis crónica pulmonar y la aspergilosis broncopulmonar alérgica, vendrían a ser las formas clínicas de aspergilosis. Aunque el número de especies de *Aspergillus* spp. es muy numeroso, *Aspergillus fumigatus* es el agente etiológico más frecuente, independientemente de la forma clínica y la afección de base del paciente. El incremento de los diferentes tratamientos inmunosupresores y el mayor uso de corticoides en pacientes con enfermedad obstructiva crónica han condicionado un mayor



protagonismo de la aspergilosis en los últimos años (Fortún *et al.* 2012). Por otro lado, la neutropenia y el uso de drogas son factores de riesgo observados con mayor frecuencia. Las manifestaciones clínicas fueron inespecíficas y comunes a otros procesos oportunistas del aparato respiratorio (Arteaga & Grande, 1999), ya que la aspergilosis invasora no representa un problema menos frecuente que en otros grupos de pacientes inmunodeprimidos como: neutropénicos, pacientes sometidos a trasplantes de órganos o en quimioterapia (Lasso 2011), aunque la colonización por *Aspergillus spp* es frecuente en los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), la aspergilosis pulmonar invasiva (API) puede afectar a estos enfermos por lo que es muy importante establecer el diagnóstico lo antes posible para conseguir el mayor éxito terapéutico (Valle *et al.* 2010),

Las afecciones micóticas causadas por *Aspergillus sp.* son una causa importante de morbilidad y mortalidad en pacientes con una extrema inmunosupresión, especialmente en aquellos con neutropenia o receptores de trasplante de médula ósea o de órganos sólidos (Aviles *et al.* 2012), sin embargo en el Perú, un gran porcentaje de la población que tiene lesiones cavitarias residuales puede albergar una bola fúngica conocida como aspergiloma. La *Aspergillus fumigatus* es el agente etiológico más frecuente (Arce *et al.* 2002)

La aspergilosis posquirúrgica ocurre principalmente en pacientes inmunocompetentes cuyo principal factor predisponente es la pérdida de la integridad de la piel y la mucosa durante la cirugía (Acuña *et al.* 2016). No obstante, los pacientes con aislamiento de *Aspergillus spp.* en las secreciones respiratorias se caracterizan por ser personas varones la tercera edad con un alto grado de comorbilidad, padecer una enfermedad pulmonar estructural y recibir corticoterapia y antibioterapia de amplio espectro previas (Calvet 2011).

#### 2.2.4. Enfermedades producidas por aspergillus

El género aspergillus es un ejemplo claro a lo que llamamos “patógeno oportunista” como ya sabemos este ataca a pacientes principalmente inmunocomprometidos donde uno de sus factores de patogenicidad es el tamaño de sus conidias que permiten ser aspiradas: Poseen una capacidad de crecer a 37 °C, así como su adherencia a superficies epiteliales y posiblemente endoteliales, capacidad de invadir vasos sanguíneos y lo más perjudicial producir micotoxinas que dañan al ser humano (Alcalá *et al.* 2006).

#### Manifestaciones clínicas

**Sinusitis alérgica:** Los senos paranasales están ocupados por moco rico en eosinófilos, cristales de Charcott-Leyden e hifas Alcalá *et al.* (2006). También tenemos **Aspergilosis broncopulmonar alérgica** que según su sintomatología clínica de la ABPA conlleva episodios recurrentes de obstrucción bronquial en pacientes asmáticos, con fiebre, malestar, expectoración de moldes mucosos oscuros, eosinofilia y en ocasiones hemoptisis, así como los **Aspergilomas** producidos por colonización de cavidades previas (tuberculosis, sarcoidosis, histoplasmosis o bronquiectasias) por *Aspergillus*. Pueden ser asintomáticos o cursar con hemoptisis, sobreinfección bacteriana o invasión tisular. En ocasiones los aspergilomas pueden localizarse en los senos maxilares dando lugar a cefalea, rinorrea y secreción postnasal (Fortún *et al.* 2012). Por otro lado, la **Aspergilosis pulmonar invasiva:** En los últimos años la incidencia de aspergilomas ha disminuido, mientras que la aspergilosis pulmonar invasiva (API) ha ido en aumento. En pacientes con leucemia, Las manifestaciones clínicas suelen comenzar con la aparición de fiebre, seguida a los pocos días de síntomas respiratorios como dolor torácico, tos, taquipnea o hemoptisis. La infección puede diseminarse por vía hematógena o extenderse a estructuras contiguas, como los grandes vasos, produciendo hemorragias en ocasiones fatales. **Aspergilosis pulmonar necrosante crónica:** Suele afectar a ancianos con enfermedades pulmonares previas. Tiene un curso



lento (meses o años), con aparición de infiltrados en los lóbulos superiores, fibrosis y cavitaciones. Otras manifestaciones sistémicas de *Aspergillus* incluyen la endocarditis, aneurismas micóticos, (Alcalá et al. 2006).

### **2.2.5. Tuberculosis y aspergilosis**

La vía aérea es la forma más frecuente de adquirir este hongo y sus manifestaciones clínicas y localización topográfica se relacionan con la interacción del hongo y la capacidad inmunológica del hospedero. La principal manifestación clínica de este hongo es a nivel respiratorio, con un impacto muy importante en mortalidad y morbilidad, especialmente en el paciente inmunosuprimido, siendo pacientes con tuberculosis propensos a poseer aspergilosis ya que el tratamiento muchas veces los vuelve inmunodeprimidos siendo más susceptibles (Cuervo 2014).

### **2.2.6. Genero Candida**

La relación de la tuberculosis con una infección micótica, no es muy frecuente encontrarla descrita en pacientes sin evidencias de comorbilidades ni enfermedades inmunosupresoras; aunque en un crecimiento sinérgico entre *Candida* y *M. tuberculosis* está bien descrito; en frecuencia son ignorados las especies respiratorias siendo considerados como especímenes patógenos comensales (Valle *et al.* 2016), este género es responsable de una gran parte de las infecciones micóticas oportunistas y esta, comprende más de 160 especies (Rodríguez *et al.* 2010). y una de sus principales características es la ausencia en la forma sexual, a excepción de algunas especies micóticas. Son clasificadas como levaduras, con un desarrollo unicelular (Guzmán 2014).

### **Datos epidemiológicos**

Las especies del género *Candida* es una de las infecciones oportunistas más frecuentes ya que colonizan el ser humano y otros animales de sangre caliente. Por lo que se encuentran



tanto en las personas como en los ambientes naturales. La incidencia se ha elevado durante los últimos 30 años, entre las micosis, abarca el 7.45 % y constituye el 25% de las miosis superficiales, afecta a individuos de cualquier edad, grupo étnico o sexo, no tiene relación con el clima, la situación geográfica ni el estado socioeconómico; sin embargo, se han encontrado algunas diferencias regionales (Bonilla *et al* 2015).

### **Taxonomía**

Originalmente se describieron como clase Blastomycetes; orden Moniliales; familia Criptococaceae. Con la actual taxonomía basada en secuenciaciones de genes, como se clasifican dentro de la clase Ascomycetes, subclase Hemyascomycetes; orden Saccharomycetales. los recientes cambios en la nomenclatura se basan en estudios de biología molecular y análisis de isoenzimas.

### **Clasificación taxonómica de Cándida**

Reino	: Fungi (Mycota)
División	: Deuteromycota
Clase	: Blastomycetes
Orden	: Cryptococcaceae
Familia	: Cryptococcaceae
Género	: Candida

**Fuente:** (Serrano & Cardona 2015)

Solo algunas especies pertenecientes al género Cándida tienen la capacidad de adaptarse a las temperaturas normales del cuerpo humano 37°C; y en algunas ocasiones pueden llegar a ser patógenas para el ser humano. Son siete, las especies más representativas de Candida que podemos observar, ellas son:

- *Cándida albicans*
- *Cándida tropicalis*

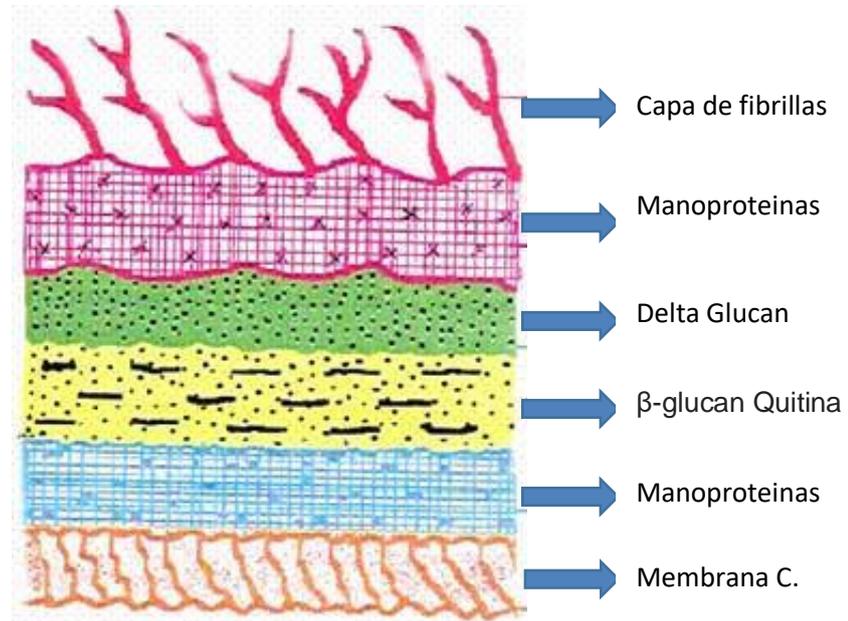


- *Cándida stellatoidea*
- *Cándida pseudotropocalls*
- *Cándida frusei*
- *Cándida parapsiloides*
- *Cándida guillermond.*

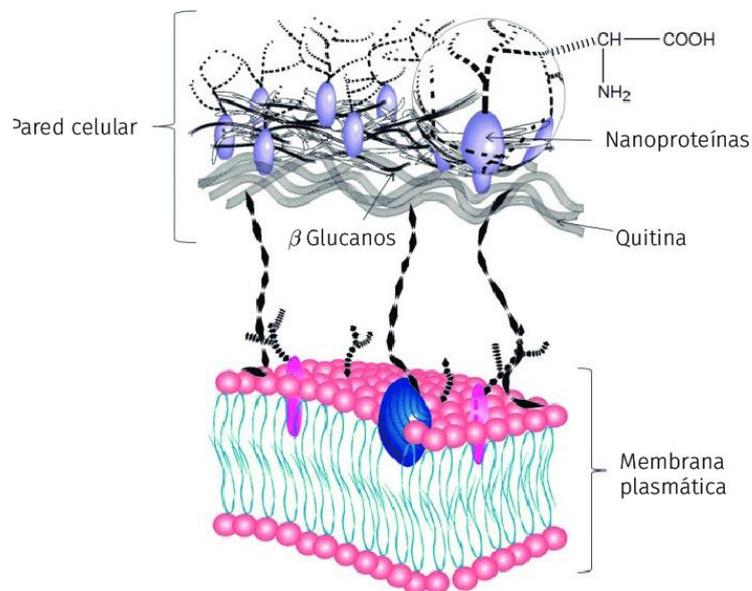
### **Estructura y morfología**

Suele presentarse como una célula oval levaduriforme de 2 a 4 micras, con paredes finas; sin embargo, en tejidos infectados también se han identificado formas filamentosas de longitud variable, con extremos redondos de 3 a 5 micras de diámetro y pseudohifas, que son células alargadas de levadura que permanecen unidas entre sí. La apariencia microscópica de todas las especies de *Candida* es similar; todas las levaduras son Gram positivas, pero en algunas ocasiones la forma de las blastosporas puede variar de ovoide a elongada o esférica. Microscópicamente, *C. albicans* presenta dimorfismo, el cual es una transformación de la forma ovoide de las blastosporas (levaduras) gemantes a hifas (Arenas 2014), según su composición química de *C. albicans* está representada por 20-40% de proteínas y 30-50% de polisacáridos, mientras que la proporción de lípidos es variable. La fracción lipídica va a depender de la cepa, edad del cultivo, condiciones ambientales y del origen de la fuente de carbono. La pared celular de *C. albicans* está compuesta principalmente por los polisacáridos Manán, Glucán y Quitina. Aunque la síntesis de los componentes de la pared celular está dinámicamente influenciada por las condiciones de crecimiento y por los estadios metabólicos. El polisacárido manán representa aproximadamente entre 15,2% y 22,9% del peso seco y poco más de 40% de los polisacáridos de la pared celular del hongo. El D-Glucán  $\beta$ -1-3 y el D-Glucán  $\beta$ -1-6 constituyen entre 47% y 60% del peso seco de la pared celular. Otros componentes han sido reportados, tales como proteínas en cantidades que oscilan entre

6% y 25%, lípidos entre 1% y 7% y Quitina entre 0,6% y 9% del peso de la pared celular (García *et al.* 2005).



**Figura 3:** Estructura molecular de la pared celular del hongo oportunista *Cándida albicans*  
**Fuente:** (Cardozo 2002)



**Figura 4:** Pared celular micótica de levaduras

**Fuente:** [https://www.researchgate.net/figure/FIGURA-3-Modelo-de-la-estructura-de-la-pared-celular-de-las-levaduras\\_fig1\\_322436954](https://www.researchgate.net/figure/FIGURA-3-Modelo-de-la-estructura-de-la-pared-celular-de-las-levaduras_fig1_322436954)



### 2.2.7. Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas más frecuentes son la candidiasis superficial, estomatitis crónica, candidiasis mucocutánea, vulvovaginitis y, en ocasiones, cuadros más graves con manifestaciones invasoras en el paciente crítico o inmunodeprimido, incluyendo entidades como la candidiasis diseminada, candidemia, endoftalmitis y peritonitis. El diagnóstico etiológico de estas infecciones, desde el punto de vista clínico, es muy difícil, debido fundamentalmente a la ausencia de síntomas característicos. Por ello hay que recurrir al diagnóstico microbiológico (Castro & Mazuelo 2010). Así mismo a nivel mundial la candidemia se destaca como una de las principales causas de morbilidad con aumentos significativos en la incidencia y prevalencia en los últimos años. Además, eleva los costos de la atención hospitalaria. Aunque diversos estudios demuestran que el inicio temprano del tratamiento antifúngico mejora el pronóstico de los pacientes, se tienen dificultades con las pruebas diagnósticas existentes, debido a que no tienen un nivel adecuado de sensibilidad y un óptimo rendimiento (Lazo, *et al.* 2018).

### Patogenia en pacientes inmunosuprimidos

La gravedad de las micosis oportunistas depende principalmente de la incapacidad del sistema inmune del individuo para limitar el proceso infeccioso, de los factores de virulencia del hongo y de las condiciones del microambiente en que se lleva a cabo la interacción hospedero-parásito (Hernández *et al.* 2003). *Candida* también posee la capacidad de producir diversos factores de virulencia que favorecen su acción invasora. Entre estos factores destacan las proteinasas aspárticas secretadas (PAS), que dañan el tejido de las mucosas y facilitan la invasión del hongo. Las especies de *Candida* colonizan las mucosas gastrointestinal, genitourinaria y respiratoria, así como la piel. El aislamiento de este agente patógeno en estas localizaciones no implica siempre la presencia de infección. La transición entre la colonización y la invasión de mucosas o la diseminación de la infección depende



mayoritariamente de la respuesta que sea capaz de ofrecer el huésped frente al hongo. La infección por *Candida spp.* se divide en dos grandes grupos: la infección mucocutánea y la invasora. Luego de superar el epitelio empieza la infección invasora por *Candida*. Como primera respuesta del huésped, el endotelio vascular secreta mediadores proinflamatorios y péptidos antimicrobianos, como las defensinas, que estimulan el reclutamiento y la activación de los leucocitos. Una vez atravesadas las barreras mucocutáneas, los neutrófilos y monocitos son las células claves en los estadios iniciales de la respuesta del huésped frente a la infección (García & Carratalà 2012).

#### **2.2.8. Candidiasis y tuberculosis**

La candidiasis puede presentarse en muchos casos, pero los más susceptibles a estos son los pacientes inmunosuprimidos en este caso pacientes con tuberculosis que ya tienen su sistema inmune comprometido. Existen diversas patologías, pulmonares o extrapulmonares, que están casualmente relacionadas con la tuberculosis. Las cuales pueden representar problemas de diagnóstico diferencial o de terapéutica, o ser un factor agravante, dentro de ellas se encuentran la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, diabetes, condición de adulto mayor, hipercolesterolemia, cáncer de pulmón, inmunodeficiencias y enfermedades pulmonares micóticas. Por lo tanto, es necesario que el personal médico investigue focos de infección secundaria a hongos potencialmente patógenos. Cuando no se reconoce la micosis oportunista se puede afectar el progreso de la enfermedad que podría llegar a ser letal (Valle *et al.* 2016).

#### **2.2.9. Candidiasis y aspergilosis**

Las aspergilosis por su inhalación continua de conidias por el hombre no supone en condiciones normales ningún problema, ya que son eliminadas muy eficazmente por los diferentes mecanismos de defensa. Mientras tanto las levaduras del género *Candida* poseen una amplia distribución y pueden originar infecciones de distinta localización y gravedad,



generalmente asociado a factores predisponentes por parte del huésped, por lo que se las considera patógenos oportunistas. La infección endógena tiene gran importancia y suele suceder a la colonización de diferentes localizaciones del paciente predispuesto (Cuenca *et al.* 2006).

## CAPITULO III

### MATERIALES Y MÉTODOS

#### 3.1. ÁMBITO DE ESTUDIO

La recolección de las muestras de esputo se realizó en el Programa de Tuberculosis del Hospital Regional Manuel Núñez Butrón, Provincia de Puno – Región de Puno que se encuentra ubicada a los 15°29'24'' de latitud Sur y 70°08'00'' ubicado en la Región Suni. Zona Central: a 3825 msnm. El procesamiento de las muestras se realizó en el laboratorio de Ciencias Biológicas de la Universidad Nacional del Altiplano-Puno, para su cultivo y posteriormente su identificación, así como también la toma de datos de los pacientes se hizo en el laboratorio del Hospital Regional Manuel Núñez Butron.



**Figura 5:** Hospital Regional Manuel Núñez Butron



**Figura 6:** Programa de tuberculosis

#### 3.2. POBLACIÓN

La población fue de 275 muestras(esputo), durante los meses de septiembre-noviembre las muestras fueron enviadas del programa de tuberculosis para su descarte, procesando en promedio de 6 muestras diarias la mayoría de los pacientes siendo de la localidad de Puno.

#### 3.3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Muestra con ficha bacteriológica donde presentó los datos completos del paciente.



- Muestra de esputo con aspecto sanguinolento recolectado con previas indicaciones del personal y que cumplan con los criterios de validación.
- Muestra de esputo de pacientes hospitalizados de las diferentes áreas, bajo el cargo del programa de tuberculosis.

### 3.3.1 Criterios de exclusión

- Fichas bacteriológicas con datos incompletos del paciente.
- Muestras de esputo con un alto grado de restos alimenticios.
- Cantidad de muestra muy escasa.

#### Tipo de estudio:

Se realizó un estudio de diseño observacional, tipo descriptivo de prevalencia.

#### 1.-Identificación de hongos oportunistas (mohosos, levaduriformes) en muestras de pacientes que asisten al programa de tuberculosis sin tratamiento, con tratamiento (inicio, tratamiento y Multidrogoresistente) mediante cultivo in vitro.

##### a) Frecuencia y horario de muestreo

Las muestras se tomaron todos los días de la semana de (lunes-sábado) durante los meses de (Septiembre-Noviembre) de la siguiente manera:

HORA	ACTIVIDAD
8:00-10:00 AM	Toma de muestra
10:00-12:00 PM	Procesamiento de las muestras
Cada 24-48 y 72 horas	Evaluación de cultivos



## b) Descripción detallada del uso de equipos y materiales

### Equipos

Estufa Marca "O.R. L", modelo SR-0110, Estabilidad: +/- 0,15 °C / Sensibilidad +/- 1 °C, este equipo se usó para la incubación de los tubos y placas, calibrando la temperatura óptima para el desarrollo de los microorganismos. Autoclave Marca PINMED, Modelo YX – 280D, este equipo se utilizó especialmente para la esterilización de los materiales a utilizar en el laboratorio, para así poder evitar el riesgo de contaminación. Balanza digital 600gr (0.00). Marca Kambor, se utilizó para medir el peso exacto de agar para la preparación del medio. Microscopio binocular Marca: Zeiss Modelo: DM300, este equipo se usó especialmente para la identificación de especies, observando su estructura morfológica, con una observación microscópica optima se tendrá mejores resultados.

## 3.4. MEDIOS DE CULTIVO

**Agar Sabouraud**, es un medio que se utilizó para el aislamiento, identificación y conservación de hongos patógenos y saprófitos. También es útil para el cultivo de levaduras. Medio de cultivo recomendado para el aislamiento y desarrollo de hongos, particularmente los asociados con infecciones. **Agar arroz**, es un medio que se usó para la diferenciación de *Candida albicans* de otras especies de *Candida* según la formación de clamidosporas.

### Coloración GRAM

Cristal violeta: colorante primario o básico, que se une a la pared celular bacteriana. (color azul o violeta). Lugol: solución de yodo, utilizado como mordiente, el cual facilita la adhesión del Cristal violeta a la pared celular. Alcohol acetona: decolorante. safranina o fucsina de gram: colorante secundario, que imparte una coloración de contraste o contracolor (color rojo o rosado).



## Otros materiales

Guantes, Gorra, Lentes, Barbijo, Mandil, implementos de bioseguridad que se utilizó para prevenir el riesgo de contagio y atender con la salud del investigador, para así evitar la exposición a agentes potencialmente infecciosos o considerados de los riesgos biológicos. Placas Petri y Tubos De Ensayo, se utilizó para cultivar y observar el crecimiento y desarrollo de los microorganismos. Laminas portaobjetos, se utilizó para hacer los frotices correspondientes para las observaciones al microscopio. Mechero se usó para evitar el riesgo de contaminación, ya que este nos proporcionó un campo estéril con un radio óptimo para poder trabajar con asepsia. Aza de Siembra Se empleó para transportar, arrastrar, trasvasar inóculos (pequeño volumen que contiene microorganismos en suspensión). Papel Toalla, para mantener limpio el área de trabajo. Lejía se utilizó para el lavado de los materiales. Papel Kraft y Pabilo para envolver las placas y tubos para la incubación en la estufa. Gasa se usó para cubrir el material que se llevó a la autoclave para esterilización.

## 3.5. METODOLOGÍA

La metodología realizada se desarrolló en 3 fases:

- Fase preanalítica
- Fase analítica
- Fase post-analitica

### 3.5.1. Fase pre-analitica

Preparación de materiales:

Se preparó el material fungible para toma de muestras, laminas porta objetos para los frotices y medios de cultivo para identificación de especies, para este procedimiento se esterilizo todos los materiales a utilizar, matraces, tubos de ensayo, placas, para así disminuir todo tipo de carga bacteriana.

Preparación de medios de cultivo.

## Agar Sabouraud

### Fundamento

Agar Sabouraud, es un medio que se utilizó para el aislamiento, identificación y conservación de hongos patógenos y saprófitos. Siendo un medio también para el cultivo de levaduras. Medio de cultivo recomendado para el aislamiento y desarrollo de hongos, particularmente los asociados con infecciones.

Materiales: La preparación del medio Sabouraud fue realizada con anticipación, para lo cual se utilizó agar Sabouraud, agua destilada, matraz, tubos de ensayo, gradillas, probeta, papel Kraft, pabulo y en equipos se utilizó autoclave, cocinilla electrónica, una balanza analítica y el antibiótico cloranfenicol para la inhibición de bacterias. posteriormente se llevó los tubos con el medio ya preparado y así realizar el sembrado correspondiente (Zurita *et al*, 2017).



**Figura 7:** Autoclave



**Figura 8:** Material para la preparación del medio



## **Agar arroz**

### **Fundamento**

Es un medio que se utilizara para la diferenciación de *Candida albicans* de otras especies de *Candida* según la formación de clamidosporas.

Materiales: Para preparar este medio de cultivo se usó sus componentes como agar, arroz y agua destilada esto se preparó en placas Petri, previamente esterilizadas en la autoclave, también se usó para el preparado un matraz, una balanza digital, una cocinilla electrónica y agua destilada.

- Arroz 200 g
- Agar 18 g,
- Agua destilada 1000 ml

## **Coloración gram**

### **Fundamento**

Esta es una técnica que presenta 4 pasos fundamentales: tinción, fijación con el mordiente, decoloración y contra tinción. Esta tinción es un procedimiento de gran utilidad empleado en los laboratorios donde se manejan pruebas microbiológicas. Es definida como una tinción diferencial, ya que utiliza dos colorantes y clasifica a las bacterias en dos grandes grupos: bacterias Gram negativas y bacterias Gram positivas. Los principios de la tinción de Gram están basados en las características de la pared celular de las bacterias, la cual le confiere propiedades determinantes a cada microorganismo (López *et al.* 2014).

Materiales: Para esta técnica se necesitó laminas cubre y portaobjetos, un kit de tinción de Gram que consiste en colorantes, el primero es el cristal violeta, luego el Lugol, alcohol acetona, para esto también se necesitó un soporte metálico para las láminas y por último la safranina, así como también un asa de siembra y la muestra que en este caso fue de esputo.



### 3.5.2. Fase analítica

#### Cultivo (agar Sabouraud)

##### Procedimiento

Se realizó la siembra en el cultivo por estría simple en el medio de agar Sabouraud, para esta fase donde después de las 72 horas se realizó la observación macroscópica observándose el desarrollo de colonias medianas y grandes redondas de color cremoso, en otras se observó colonias pequeñas, seguidamente se hizo la observación al directo con suero fisiológico y en la observación al directo se pudo observar levaduras (Zurita *et al*, 2017).

#### Coloración Gram

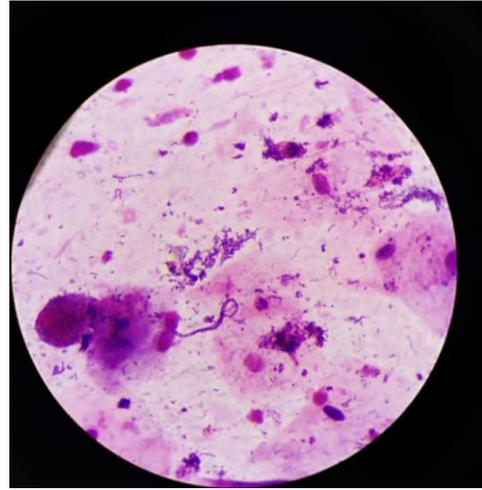
##### Procedimiento

Primeramente, se preparó el extendido y se colocó sobre un soporte de tinción para luego cubrir la superficie con los colorantes **Cristal Violeta:** (por 1 minuto), luego se lavó con agua destilada. **Lugol:** (por 1 minuto), luego se lavó con agua destilada. **Alcohol Acetona:** decolorante. (por 30 segundos), luego se lavó con agua destilada. **Safranina o fucsina de Gram:** (por 1 minuto) luego se lavó con agua destilada y luego se dejó el extendido en posición vertical dejando que escurra el exceso de agua.

Por último, se realizó la lectura correspondiente de las láminas coloreadas a 100x con aceite de inmersión.



**Figura 9:** Tinción de Gram



**Figura 10:** Microfotografía de frotis de Esputo, sometida a tinción Gram.

## TUBO GERMINATIVO

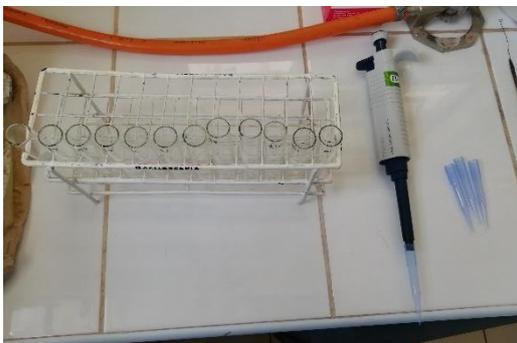
### Fundamento

El tubo germinativo tiene la finalidad de identificar la especie de *Candida albicans*. El tubo germinal es una extensión filamentosa de la levadura, sin estrechamiento en su origen, cuyo ancho suele ser la mitad de la célula progenitora y su longitud 3 o 4 veces mayor que la célula madre, solo *Candida albicans* es capaz de producir verdaderos tubos germinales; sin embargo, otras especies como *Candida tropicalis* pueden producir pseudohifas precoces de aspecto similar a los tubos germinales con una zona de constricción característica adyacente a la célula madre, por lo que esta prueba es útil para diferenciar *Candida albicans* del resto de las especies de *Candida*. (Cuesta, 2007)

**Materiales:** Para esta técnica se utilizó como material fungible, laminas porta objetos y cubre objetos, tubos de ensayo pequeños, también se utilizó un asa de siembra, así como también una pipeta automática calibrada de 1000 microlitros y por último el suero sanguíneo, en equipos podemos mencionar la estufa donde se colocó a temperatura de 37°C.

## Procedimiento

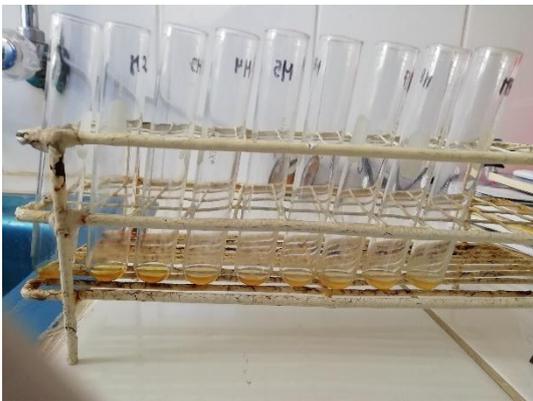
Primeramente, se agregó 1ml de suero sanguíneo a un tubo, posteriormente se suspendió un inóculo de cepa pura de la levadura, seguidamente se llevó a incubar a 37 °C por 2 horas. Luego se colocó 1 gota de la suspensión en una lámina porta objetos y se cubrió con un cubre objeto y se llevó a observar al microscopio con el objetivo de 40x (Zurita *et al*, 2017).



**Figura 11:** Pipeta automática y tubos de ensayo



**Figura 12:** Suero sanguíneo



**Figura 13:** Sueros con la muestra de levadura



**Figura 14:** Se colocó una gota de la suspensión

## CULTIVO (Agar arroz)

### Fundamento

Es un medio que se utilizara para la diferenciación de *Candida albicans* de otras especies de *Candida* según la formación de clamidosporas.

## Procedimiento

Para la preparación del agar arroz se hizo lo siguiente:

Primero se puso a hervir el arroz en agua destilada por 30 min. Luego se filtró con gasa y se adiciono el agar y se puso a hervir hasta disolver completamente el agar, se esterilizo a 121 °C por 15 min., se repartió en las placas Petri estéril y por último se conservó en refrigeración a 4 °C, hasta que se realizó la siembra correspondiente (Zurita *et al.*2017).



**Figura 15:** Cantidad de agua destilada



**Figura 16:** Agar arroz (punto de ebullicion)



**Figura 17:** Placas con agar arroz



**Figura 18:** Siembra de la muestra

Después de la siembra se llevó a incubar a 25 °C para el desarrollo de las clamidosporas para así poder diferencia la especie de Candida.



## Pruebas bioquímicas

### Procedimiento

Para esta prueba se realizó la inoculación de cepas puras de *Candida sp* en medios de:

- Glucosa                      - Maltosa                      - Sacarosa
- Lactosa                      - Galactosa

### 3.5.3. Fase post-analítica

#### Lectura de láminas (Tinción Gram)

Se realizó las lecturas con las láminas recién teñidas con tinción gram con un aumento a 40x para observar levaduras Gram positivas, observándose también bacterias gram positivas en las muestras estudiadas.

#### Lectura de cultivos

##### a) Observación macroscópica

Se observó desarrollo de colonias grandes en algunos tubos, en otros se observó colonias pequeñas, respecto a su forma fueron ovaladas, su color fue cremoso, otras colonias eran pequeñas de color blanco, clasificando los medios positivos de los negativos.

##### b) Observación microscópica

#### Lectura del tubo germinativo

Para la confirmación de *candida albicans* se hizo mediante la prueba de tubo germinativo en esta prueba se usó el microscopio, observando con el objetivo a 40x el tubo germinal que se formó luego de una incubación de la colonia en suero sanguíneo durante 2 horas. (Zurita *et al.* 2017).

Para la lectura del agar arroz se realizó después de 18 – 48 h de incubación, se examinó la presencia de clamidosporas al microscopio, utilizando un aumento de 100x y



centrándose en la línea de inoculación.

c) Pruebas bioquímicas

Para la lectura en este tipo de pruebas se realizó mediante el viraje de color en caso de que sea negativo no se produce tal viraje de color, la lectura principalmente se realizó por los patrones de asimilación a los azúcares (glucosa, lactosa, sacarosa, maltosa, galactosa y rafinosa), que permitieron identificar diferentes especies de *Candida sp* (Guevara *et al*, 2007).

c) **Variables:**

variable independiente: Micosis oportunista

Variable dependiente: Pacientes que asisten al programa de tuberculosis.

d) **Prueba estadística:** Se aplicó: la prueba de hipótesis para la proporción:

$$Z_c = \frac{\hat{p} - p}{\sqrt{\frac{p \cdot q}{n}}}$$

$$Z_c = (0.9 - 0.5) / \sqrt{(0.9(0.1)/117)} = 14.42$$

El valor tabular (distribución normal estandarizada) de  $Z_t = 1.96$

Regla de decisión:  $Z_c > Z_t$  ( $14.42 > 1.96$ ),  $p\text{-valor} < \alpha$  ( $0.000 < 0.05$ ).

## 2.- Evaluar hongos oportunistas más prevalentes en pacientes que asisten al programa de tuberculosis según edad, sexo, tratamiento y multidrogorresistente.

Metodología

a) **Frecuencia y horario de muestreo**

La recolección de datos, se llevó a cabo dentro de las instalaciones de HRMNB, con la autorización y bajo la supervisión del jefe de área del laboratorio. Estos datos fueron obtenidos de (lunes-viernes) según a las muestras recolectadas. Los datos fueron procesados



con un código generado, lo que fue muy necesario para el trabajo de investigación.

### **b) Descripción detallada**

Instrumentos de recolección de datos:

La recolección de datos consistió en evaluar (edad, sexo y tratamiento) del paciente, utilizándose una ficha bacteriológica de registro para cada muestra. Los cultivos y aislamientos de hongos oportunistas se realizaron siguiendo las normativas del manual de procedimientos técnicos para el diagnóstico micológico del Instituto Nacional de Salud, así como se utilizó el presente cuadro de evaluación. (Programa de Tuberculosis, MINSA).

a) Análisis de datos.

**Se evaluó:**

- Edad
- Sexo
- Sin tratamiento, con tratamiento (inicio, tratamiento y multidrogorresistente)

**Estado del paciente**

- Sintomático respiratorio
- Presencia de infección respiratoria aguda

**Calidad de muestra**

- Aspecto de muestra

Metodología

El método que se realizó fue mediante la observación y el instrumento fue una ficha de recolección de datos (Anexo 1). De las 275 muestras de pacientes de ambos sexos que primero pasaron por el programa, luego se registraron en el laboratorio del hospital, el muestreo y procesamiento se realizó en el periodo comprendido entre setiembre y noviembre del 2019.

Micosis oportunista según edad.

En este aspecto se considero la edad de cada paciente tomando en cuenta el grupo

etario al que pertenece (Tabla 2).

**Tabla 2:** Muestras de esputo del programa de tuberculosis del hospital Manuel Núñez Butrón clasificados según grupo etario, siendo el grupo de 50 años a más el más frecuente.

SEGÚN EDAD	
Grupo etario	N° de muestra
menor a 18	15
18- 25	34
26-30	33
31-35	32
36-40	21
41-45	31
46-50	13
50 a mas	96
<b>TOTAL</b>	<b>275</b>

b) Micosis oportunista según sexo

Muestras procesadas de septiembre-noviembre en pacientes que asisten al programa de tuberculosis (Tabla 3).

**Tabla 3:** Clasificación de muestras de esputo del programa de tuberculosis según el sexo, siendo el sexo masculino más frecuente.

SEGÚN SEXO	
	N° de muestras
Varones	155
Mujeres	120
<b>TOTAL</b>	<b>275</b>

c) Variables

Variable independiente: Edad, sexo

Variable dependiente: Pacientes que asisten al programa de tuberculosis

## CAPITULO IV

### RESULTADOS Y DISCUSIÓN

#### 4.1. HONGOS OPORTUNISTAS EN PACIENTES QUE ASISTEN AL PROGRAMA DE TUBERCULOSIS SIN TRATAMIENTO, CON TRATAMIENTO (INICIO, TRATAMIENTO Y MULTIDROGORRESISTENTE), MEDIANTE CULTIVOS IN VITRO.

Se recolectó la muestra de esputo de 275 pacientes que asistieron al Programa de Control y Prevención de Tuberculosis del Hospital Regional Manuel Núñez Butrón de la ciudad de Puno, en los meses de Septiembre – Noviembre. A partir de los cuales se aislaron hongos oportunistas en 117 muestras, siendo el hongo más prevalente *Candida albicans* seguido de *Candida sp* (Tabla 4).

**Tabla 4:** Hongos oportunistas más prevalentes aislados de pacientes que asisten al Programa de Control y Prevención de Tuberculosis.

HONGOS LEVADURIFORMES	IDENTIFICACION DE HONGOS OPORTUNISTAS				TOTAL
	Sin tratamiento	Con tratamiento			
		inicio	tratamiento	MDR	
<i>Candida albicans</i>	101	3	0	2	106
% del total	86,3%	2,6%	0	1,7%	90,6%
<i>Candida sp</i>	11	0	0	0	11
% del total	9,4%	0	0	0	9,4%
TOTAL Recuento	112	3	0	2	117
% total	95,7%	2,6%	0	1,7%	100%

**Fuente:** Elaborada por el investigador

En el Hospital Regional Manuel Núñez Butrón de 275 muestras (esputo), 117 resultaron positivas a hongos oportunistas, 106 (90,6%), dieron positivo a *Candida albicans* siendo el 86,3% pacientes sin tratamiento, y con un mínimo porcentaje de 2,6% con tratamiento (inicio) seguido de 1,7% (Multidrogoresistente) y 11 (9,4%) sin tratamiento dieron positivo *candida sp*.



Finalmente; por todo lo descrito estadísticamente podemos afirmar que la proporción del hongo levaduriforme *Candida Albicans* en pacientes que asisten al programa de tuberculosis es altamente significativa a un nivel de confianza del 95%, con un nivel de significancia  $\alpha=0.05$ , siendo el  $p\text{-valor} < \alpha$  ( $0.00 < 0.05$ ), rechazando así la hipótesis nula.

Los resultados del presente estudio fueron similares a lo reportado por Milagros Moreno & Oscar Moreno (2017) que señala que este hongo oportunista *Candida albicans* fue la especie más prevalente con un 33%, así como también Torrealba et al. (2016) en su artículo menciona que en pacientes con diabetes con lesiones bucales presentan en su mayoría *Candida albicans*, pero también resalta otras especies de *Candida*. mientras que Naymar et al (2016), en su artículo reporta que de 172 pacientes 59 (34%) presentaron lesiones clínicamente sugestivas de candidiasis de los cuales 17 (28%), se obtuvieron cultivos positivos para *Candida sp*, en comparación a nuestro estudio Hernández et al. (2003), reporta que de 183 aislamientos de levaduras y 66 de hongos filamentosos se diagnosticaron 45 micosis de las cuales un mayor porcentaje fueron candidiasis pulmonar (32 casos), siendo las especies de *Candida* más frecuentes asociadas a patología fueron *Candida albicans* y *C. parapsilosis*.

En otra investigación Kali et al (2013), difiere a nuestro estudio en cuanto a la prevalencia de especies de *Candida* no albicans que está aumentando, indicando que la especie *C. glabrata* tiene una fuerte asociación con la vejez mientras que en nuestra investigación es la especie de *Candida albicans*.

Así como también similar a nuestro estudio Khanna et al. (2010) que reporta a *Candida albicans* con una frecuencia de 62%, en pacientes con secuelas al tratamiento de tuberculosis. Del mismo modo Ocaña (2016) reporta a *Candida albicans* con 69% en pacientes con infecciones respiratorias y enfermedades inmunodeficientes; valores



relacionados a la deficiencia funcional del sistema inmunitario debido a que reciben una gran variedad de tratamientos terapéuticos.

Por otro lado, según nuestro estudio se encontró un 42.5% de micosis oportunistas similar a lo reportado por Krishnamurthy *et al* (2013) que encontró un 66% de micosis oportunista en pacientes con enfermedades pulmonares y el de Kalyani *et al.* (2016) que tuvo un 62% de aislamiento de hongos en muestras de esputo de pacientes con sospecha de tuberculosis multidrogorresistente,

Otros estudios reportaron una prevalencia menor a nuestra investigación como la de Misbah *et al.* (2010) que menciona una prevalencia de 28 % de infecciones fúngicas pulmonares en pacientes con enfermedad respiratoria crónica, En nuestro estudio la distribución de micosis oportunista no fue variable respecto a la especie, encontrando como agente levaduriforme a *Candida albicans* y *Candida sp*

En el programa de control y prevención de tuberculosis del Hospital Regional Manuel Núñez Butrón *Candida albicans* fue el hongo oportunista más frecuente con un (90,6%) de 117 muestras positivas presentando el 86,3% de pacientes sin tratamiento. Respecto a la población total se presenta micosis oportunista en un 42.5%.

## **4.2. HONGOS OPORTUNISTAS MÁS PREVALENTES EN PACIENTES QUE ASISTEN AL PROGRAMA DE TUBERCULOSIS SEGÚN EDAD, SEXO, TRATAMIENTO Y MULTIDROGORRESISTENTE.**

### **4.2.1. Hongos oportunistas según grupo etario**

Evaluación de los hongos oportunistas mas prevalentes respecto al grupo etario, sexo y tratamiento (Tabla 5).

**Tabla 5:** Hongos oportunistas más frecuentes en pacientes que asisten al Programa de Control y Prevención de Tuberculosis según grupo etario. (Tabulación cruzada)

			Especie		Total
			<i>Candida sp</i>	<i>Candida albicans</i>	
edad (agrupado)	<= 10	Recuento	0	1	1
		% del total	0,0%	0,9%	0,9%
11 - 20		Recuento	1	6	7
		% del total	0,9%	5,1%	6,0%
21 - 30		Recuento	0	13	13
		% del total	0,0%	11,1%	11,1%
31 - 40		Recuento	1	18	19
		% del total	0,9%	15,4%	16,2%
41 - 50		Recuento	2	23	25
		% del total	1,7%	19,7%	21,4%
51 - 60		Recuento	3	19	22
		% del total	2,6%	16,2%	18,8%
61 - 70		Recuento	1	10	11
		% del total	0,9%	8,5%	9,4%
71 - 80		Recuento	1	9	10
		% del total	0,9%	7,7%	8,5%
81 - 90		Recuento	2	5	7
		% del total	1,7%	4,3%	6,0%
91+		Recuento	0	2	2
		% del total	0,0%	1,7%	1,7%
Total		Recuento	11	106	117
		% del total	9,4%	90,6%	100,0%

**Fuente:** Elaborada por el investigador

De las 117 muestras positivas a hongos oportunistas los pacientes de 41 a 50 años son los que presentaron la mayor incidencia con un 19.7%, seguido del grupo de 51 a 60 años con un 16,2% esto respecto a la especie de *Cándida albicans*, siendo menor en pacientes menores a 10 años con un 0.9% y para *Candida sp* se tiene un menor porcentaje de 2,6% en el grupo de 41 a 50 años.

Según nuestro estudio la edad de los pacientes con aislamiento de hongos oportunistas en muestras de esputo del programa de prevención y control de tuberculosis presenta una

distribución variable con 0.9 % en menores a 10 años, de 11 – 20 (6.0%), 21-30(11.1%), 31-40(16.2%), 41-50 (21,4%),51-60 (18.8%), 61- 70 (9.4%), 71-80 (8.5%), 81-90 (6.0%), 91 a más (1.7%) resultado comparable con los hallados por Krishnamurthy *et al.* (2013) en menores de 20 años obtuvo 7,1 % y de 41 – 60 años 35.3%;pero entre las edades de 21 – 40 años se obtuvo un 50.5% resultado superior a los obtenidos en nuestro estudio, y en mayores de 60 años el autor obtuvo 7.1% resultados menores a los obtenidos en nuestro estudio. en otras investigaciones se reportó diferencias significativas como Gomez *et al* (2000) que encontró un 70.8% entre las edades de 15 a 44 años, seguido por el grupo de edad de 45 a 64 años con un 27.3% y en mayores de 65 años 1.9%

En el programa de control y prevención de tuberculosis del Hospital Regional Manuel Núñez Butrón el grupo etario que presenta mayor incidencia a micosis oportunista fue el de 41 a 50 años con un 21,4% siendo la especie de *Candida albicans* el hongo oportunista más frecuente con un (19,7%) de 117 muestras positivas.

#### 4.2.2. Hongos oportunistas más prevalentes según sexo (Tabla6).

**Tabla 6:** Hongos oportunistas más frecuentes en pacientes que asisten al programa de control y prevención de tuberculosis según el género de cada paciente.

			Especie		Total
			<i>Candida sp</i>	<i>Candida albicans</i>	
sexo	Masculino	Recuento	9	73	82
		% del total	7,7%	62,4%	70,1%
	Femenino	Recuento	2	33	35
		% del total	1,7%	28,2%	29,9%
Total		Recuento	11	106	117
		% del total	9,4%	90,6%	100,0%

**Fuente:** Elaborada por el investigador

Se puede observar que del total de 117 pacientes que dieron positivo, 90.6% *Candida albicans* y el 9.4% presentaron *Candida sp* siendo el género masculino el más frecuente a micosis oportunista con un 62,4% a *Candida albicans* seguido del género femenino con un

28,2% y para *Candida sp* presento un 7,7% para masculino y un 1,7% para el género femenino.

Según nuestro estudio el genero masculino es el mas frecuente a micosis oportunista con un 70.1%, similar a los resultados reportados por otros autores donde hubo predominio del sexo masculino como lo reportó Krishnamurthy *et al.* (2013) que encontró 76% de micosis oportunista en pacientes con enfermedades pulmonares siendo del sexo masculino más frecuente, así como también Misbah *et al.* (2010) que obtuvo 64%, en infecciones fúngicas pulmonares en pacientes con enfermedad respiratoria crónica, siendo del sexo masculino. Por otro lado, nuestro estudio difiere con respecto al sexo femenino donde hubo un predominio en el estudio de Gomez *et al* (2000) que obtuvo un 57.4% en pacientes del sexo femenino con micosis profundas y oportunistas que presentaban enfermedades de vías respiratorias.

Según la evaluación que se realizó la micosis oportunista en pacientes que asisten al programa de tuberculosis es más frecuente en varones con un 70.1% mientras que en mujeres solo muestra un 29.9%.

#### 4.2.3 Hongos oportunistas más prevalentes según tratamiento (Tabla 7).

**Tabla 7:** Hongos oportunistas más frecuentes en pacientes que asisten al Programa de Control y Prevención de Tuberculosis según tratamiento.

			condición			Total
			Sin tratamiento	Con tratamiento	Multidrogores istente	
sexo	Masculino	Recuento	79	2	1	82
		% del total	67,5%	1,7%	0,85%	70,1%
	Femenino	Recuento	33	1	1	35
		% del total	28,2%	0,9%	0,85%	30,9%
Total		Recuento	112	3	2	117
		% del total	95,7%	2,6%	1,7%	100,0%

**Fuente:** Elaborada por el investigador



Se muestra micosis oportunista en pacientes que asisten al programa de tuberculosis según su tratamiento, de 117 muestras positivas, 112 (95,7%) fueron sin tratamiento, 3 (2,6%) con tratamiento y 2 (1.7%) Multidrogoresistente.

Según nuestro estudio la micosis oportunista tiene mayor incidencia en pacientes que no están recibiendo tratamiento en lo que difiere Khanna *et al.* (2010) que reporta micosis oportunista con una frecuencia de 62%, en pacientes con secuelas al tratamiento de tuberculosis. Así como también Ocaña (2016) reporta a *Candida albicans* con 69% en pacientes con infecciones respiratorias y enfermedades inmunodeficientes; valores relacionados a la deficiencia funcional del sistema inmunitario debido a que reciben una gran variedad de tratamientos terapéuticos.

En el Programa de Control y Prevención de Tuberculosis del Hospital Regional Manuel Núñez Butrón los pacientes con una mayor prevalencia a micosis oportunista fueron los que no recibieron tratamiento alguno, por lo que podemos determinar que todos estos pacientes tienen un sistema inmune comprometido por diversos factores ya que estos pacientes no fueron diagnosticados con tuberculosis, pero si dieron positivo a *Candida*.



## V. CONCLUSIONES

Se determino al hongo oportunista *Candida albicans* en un 90.6% seguido de *Candida sp* con un 9.4% en pacientes que asisten al programa de tuberculosis, teniendo en cuenta que los pacientes sin tratamiento fueron el 95.7% del total de muestras positivas. y con un mínimo porcentaje los pacientes con tratamiento con un 2.6% y multidrogorresistentes con un 1.7%.

*Candida albicans* fue el hongo oportunista más prevalente en el grupo etareo de 41 a 50 años en un 19.7%, seguido del grupo de 51 a 60 años en un 16.2%, siendo el sexo masculino más frecuente en un 29.8%.



## VI. RECOMENDACIONES

A los investigadores y personal de salud; realizar estudios sobre micosis oportunista en diferentes hospitales y establecimientos de salud donde funciona el programa de tuberculosis en pacientes diagnosticados como positivos a TB.

A los investigadores y personal de salud; realizar estudios de hongos oportunistas en personas adultos mayores de 40 años de sexo masculino que asisten a los servicios de los diferentes programas en salud.



## VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Acuña, M., Farfán, F., Cofré, F., & Benadof, D. (2016). Mediastinitis por *Aspergillus fumigatus* en un paciente pediátrico inmunocompetente posterior a una cardiocirugía. *Revista Chilena de Infectología*, 33(1), 75–78. <https://doi.org/10.4067/s0716-10182016000100013>
- Ajata, A., Añez, C., & Vega, P. (2017). Presentación inusual oportunista de aspergilosis y mucormicosis pulmonar invasiva en una paciente con hemopatía maligna. *Revista Americana de Medicina Respiratoria*, 17(1), 94–98.
- Alarcon Valentina, Alarcon edith, Figueroa Cecilia, M. T. A. (2017). Tuberculosis en el Peru: Situacion epidemiologica, avances y desafios para su control. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica*, 34(2), 299–310. <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2017.342.2384>
- Alcalá, L., Muñoz, P., Peláez, T., & Bouza, E. (2006). *Aspergillus* y aspergilosis. *Control Calidad SEIMC*.
- Alexandro, J. B. T. (2014). *Micología medica basica* (4th Edi.; M. G. G. Interamericana, ed.). México: Interamericana, Mc Graw Gill.
- Alvarez-gordillo, G. C.; Dorantes-Jimenez J. M. C. M (1998). Tratamiento acortado estrictamente supervisado para tuberculosis pulmonar. *40*(3), 272–275.
- Arce M. Alicia, Guillermo A. Juan, Torres C. Julio, C. C. JOSE. (2002). Aspergiloma pulmonar en el hospital de apoyo departamental de Ica-Perú. 2000 - 2001. *19*(4), 197–201.
- Arenas Guzmán, R. (2014). *Micología Médica Ilustrada* (5th ed.; M.-H. I Interamericana, ed.). México: Interamericana, Mc Graw Gill.
- Arteaga, E., & Grande, E. (1999). Aspergilosis pulmonar invasora en el síndrome de inmunodeficiencia adquirida. *Rev Iberoam Micol*, 16, 211–215.
- Aviles Salas, Alejandro, Alvares Reyes Juan, Peña Torres Maria de Lourdes, Candelaria Hernandez Myrna, V. G. T. (2012). Hialoficomocosis cutanea en un paciente con leucemia linfoblastica. *Medicina (Buenos Aires)* 481–483.
- Avendaño, M. V., Contreras, S. A., Dhoble, C. Y., Camacho, A. R., Medina, M., & Amari, K. R. (2015). A rare case of subcutaneous zygomycosis on the neck of an immunocompetent patient. *Case Reports in Internal Medicine*, 2(3). <https://doi.org/10.5430/crim.v2n3p57>
- Bechini Bernad, J. (2016). Estudio de la tuberculosis pulmonar mediante Tomografía Computarizada Multidetector en un modelo experimental de minipig. 198.



- Bernabe, A. (2007). La pobreza contraataca : Efectos sobre los resultados del TBC-DOTS en el Perú
- Blanco Pérez, J. J., González Barcala, F. J., Álvarez Moure, M. A., González Mao, M. C., Temes, E., & Guerra, J. L. (2011). Aspergilosis pulmonar necrotizante crónica como complicación de silicosis. *Anales Del Sistema Sanitario de Navarra*, 34(1), 109–114. <https://doi.org/10.4321/S1137-66272011000100013>
- Bonilla C. (2008). Situación de la Tuberculosis en el Perú. *Acta Médica Peruana [revista en Internet] 2008 [acceso 29 de marzo de 2019]; 25(3): 163-170. 25(3), 163–170. Retrieved from <http://www.scielo.org.pe/pdf/amp/v25n3/a09v25n3.pdf>*
- Bosco Mendoza, C. L., Lombardo, Alberto L., Mayra G., Ignacio, Laura Clivio, Jimena Falco, Ana Frías, Mabel Visca, Nicolás Casco, Cecilia La Piettra, Miguel Zappia, Rosa Musella, D. P. (2015). Inusual presentación infecciosa oportunista en pulmón secuelar : reporte de un caso clínico. *Revista Americana de Medicina Respiratoria*, 15, 355–359.
- Boué, E., Lourdes, M., Croublet, B., Belkis, A., Rosés, D. T., Arguello, B., & Romero, S. (2011). Diagnostico microbiologico mejorado de infecciones respiratorias bajas a partir de muestras de esputo. *Revista de Informacion Cientifica*, 69, 11.
- Brooks GF, Butel JS, Carroll KC, Mietzner TA, Morse SA, Jawetz, M. Y. A. (2011). Microbiología médica (25th ed.; Mc Graw Gill Interamericana, ed.). Interamericana, ed.). México: Interamericana, Mc Graw Gill. Mexico.
- Camacho-cardoso, J. L., Martínez-rivera, M. Á., & Manzano-gayosso, P. (2017). Detección molecular de especies de Candida en especímenes de pacientes hospitalizados. *Gaceta Medica de Mexico*, 581–589. <https://doi.org/10.24875/GMM.17002535>
- Carlos, J., Carmen, D. E. L., Enrique, L., Gavilano, P., Ivonne, D., Jara, C., & Vidal, C. H. (n.d.). Control de infecciones de tuberculosis de establecimientos de salud. Ministerio de Salud, Primera ed, 82.
- Carrillo-Ñañez, L., Canelo-Aybar, C., Cuadra-Urteaga, J., & Zegarra-Del Alamo, C. (2008). Fiebre prolongada como manifestación de aspergiloma pulmonar en un paciente con antecedente de tuberculosis TT - Long fever as manifestation of pulmonary aspergilloma in a patient with tuberculosis antecedent. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*, 25(1), 153–156. Retrieved from [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1726-46342008000100020&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342008000100020&lng=es&nrm=iso&tlng=es)
- Castro Mendez, C., & Martín Mazuelo, E. (2010). Diagnóstico de la infección fúngica por levaduras del género Candida: Candida dubliniensis. *Control Calidad SEIMC*, 1–10.



- Casquero J; Guevara M, Urcia F. et al. Frecuencia de aspergiloma en pacientes con antecedentes de tuberculosis , hemoptisis , radiografía. 2006;23(2):104–9.
- Cruz, R., Campos, S., Barthel, E., & Fernández, G. (2007). Caso Clínico : Aspergilosis No Invasiva En Paciente Vih. *Boletín Micológico*, 22, 71–74.
- Cuervo-Maldonado, S. I., Gómez-Rincón, J. C., Rivas, P., & Orlando Guevara, F. (2014). Actualización en Aspergilosis con énfasis en Aspergilosis invasora. *Infectio*, 14, 131–144. [https://doi.org/10.1016/s0123-9392\(10\)70131-4](https://doi.org/10.1016/s0123-9392(10)70131-4)
- Cuesta, F. S. (2007). Identificación de levaduras. *Asociacion Española de Micología*, (Capítulo 3), 1–20.
- Esquivel Ramírez, C. M., Duarte Dávila, A., González Moncada, C. I., & Salablanca Galeano, K. J. (2017). Aspergiloma en paciente con tuberculosis pulmonar activa. *Revista Ciencias de La Salud y Educación Médica*, 1(1), 57–62.
- Ferrufino, J. C. (2016). Patología de la tuberculosis pulmonar. *Revista Medica Herediana*, 4(2). <https://doi.org/10.20453/rmh.v4i2.395>
- Flores-Ponce, L., & Arteaga-Sarmiento, P. (2018). Aspergilosis pulmonar crónica cavitada. *Med Int Méx.*, 34(1), 152–156.
- Fontalvo, D. M., Jiménez Borré, G., Gómez Camargo, D., Chalavé Jiménez, N., Bellido Rodríguez, J., Cuadrado Cano, B., & Navarro Gómez, S. (2016). Tuberculosis and pulmonary candidiasis co-infection present in a previously healthy patient. *Colombia Medica (Cali, Colombia)*, 47(2), 105–108. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27546933> <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4975131>
- Fortún, J., Meije, Y., Fresco, G., & Moreno, S. (2012a). Aspergilosis. Formas clínicas y tratamiento. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 30(4), 201–208. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2011.12.005>
- García, J., Cardona, Á., Gómez, E., & Parra, A. (2012). Resección quirúrgica de aspergiloma en paciente inmunosuprimido: presentación de un caso clínico. *Neumol Pediatr*, 7(1), 30–33.
- García-Humbría, L., Richard-Yegres, N., Perez-Blanco, M., Yegres, F., Mendoza, M., Acosta, A.zegarra, E. (2005). Frecuencia de micosis superficiales: estudio comparativo en pacientes diabéticos tipo 2 y en individuos no diabéticos. *Investigacion Clinica*, 46(1), 65–74.
- García-ruiz, J. C., García-ruiz, J. C., & Amutio, E. (2014). Infección fúngica invasora en pacientes inmunodeficientes. (January 2004).



- García-Vidal, C., & Carratalà, J. (2012). Patogenia de la infección fúngica invasora. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 30(3), 151–158. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2011.09.011>
- Górnez G.W, Obregón A.P, Lévano C.J, Antholveg S.N. Determinación de micosis profundas y oportunistas en usuarios con enfermedades de vías respiratorias en el Hospital I Tingo María. *Rev Peru Med. 2000* Vol. 45: 53-61).
- Giusiano, G. G. (2010). Micosis oportunistas. *Catedra de microbiologia, parasitologia e inmunologia*.
- Guevara, Mirian; Urcia, Flor; Casquero, J. (2007). *Atlas para el diagnostico micologico*.
- Guillermo Oxilia, H., Guillermo Oxilia, R., Morales, L., & Falco, F. (2008). Aspergilosis: una patología a considerar. *Revista Argentina de Radiología*, 72(1), 55–60.
- Hernández-Hernández, F., Córdova-Martínez, E., Manzano-Gayosso, P., López-Alvarez, R., Bazán-Mora, E., & López-Martínez, R. (2003). Frecuencia de micosis en pacientes inmunosuprimidos de un hospital regional de la Ciudad de México. *Salud Publica de Mexico*, 45(6), 455–460. <https://doi.org/10.1590/S0036-36342003000600005>
- Juliana, Q. P., David, H. M. J., Andrea, S. B. J., & Carlos, A. V. J. (2013). Aspergilosis pulmonar invasiva en paciente no neutropénico. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología*, 33(3), 125–130.
- Khanna BK, Nath P, Ansari AH. A study of mycotic flora of respiratory tract in pulmonary tuberculosis. *Ind. J. Tub.*, 2010 4(24). 160- 168.
- Kali, A., Charles, M. P., Joseph, N. M., Umadevi, S., Kumar, S., & Easow, J. M. (2013). Prevalence of Candida co-infection in patients with pulmonary tuberculosis. *Australasian Medical Journal*, 6(8), 387–391. <https://doi.org/10.4066/AMJ.2013.1709>
- Kalyani CS, Koripella RL, Madhu Ch. Fungal Isolates in Sputum Samples of Multidrug-resistant Tuberculosis Suspects. *Int J Sci Stud* 2016; 4(2):164-166.
- Krishnamurthy S, Rashid K, Fatemi K, Sabarinathan T. A study of opportunistic mycosis in pulmonary diseases in a tertiary care hospital. *Natl J Integr Res Med*. 2013 (citada abril 2019; Vol. 4(6): Nov- Dec).
- Lazo, V., Hernández, G., & Méndez, R. (2018). Candidiasis sistémica en pacientes críticos, factores predictores de riesgo. 75–85.
- León, G. A., & Javier Garzón Herazo. (2010). Zigomicosis. *Revista Argentina de Dermatología*, 91(2), 181–192.



- López López AG, Andia Berazain C. Aspergilosis pulmonar invasiva en paciente neutropenico. *Gac Med Bol* [Internet]. 2015;38(1):38–42. Available from: [http://mgyf.org/wp-content/uploads/2017/revistas\\_antes/revista\\_130/568-570.pdf](http://mgyf.org/wp-content/uploads/2017/revistas_antes/revista_130/568-570.pdf)
- Lucena Calvet, P. (2011). Significación clínica del aislamiento de aspergillus spp. En secreciones respiratorias del paciente con enfermedad pulmonar estructural. Memoria para optar al grado de doctor en la facultad de medicina de la universidad complutense de madrid. 1-122pp
- Luis, J., & Tudela, R. (2006). Diagnóstico microbiológico de las micosis y estudios de sensibilidad a los antifúngicos.
- Manonelles, G., & Quadrelli, S. (2014). Tuberculosis post-primaria. 25–28.
- Martín Lasso B., en representación del C. C. de S. S. C. de I. (2011). Diagnóstico y tratamiento de infecciones oportunistas en el paciente adulto con infección por VIH/SIDA. *28(5)*, 440–460.
- Martínez, I., González, M., & Guerrero, K. T. (2014). Identificación molecular de *Candida lusitanae* en infección de tracto respiratorio inferior. *Revista de Argentina de Microbiología*, *46(4)*, 307–310.
- Melero, M., & Lasala, M. (2012). *Mucormicosis. Una micosis emergente*. 23–27.
- Méndez L, Manzano P, Cumplido C, Hernández F, Ramos J, L. R. (2012). Micosis invasivas en pacientes inmunodeprimidos con fiebre de origen desconocido.
- Mendoza-ticona, A., & Saravia, J. C. (2009). Epidemia De Tuberculosis Multidrogo Resistente Y Extensivamente Resistente a Drogas ( Tb Mdr / Xdr ) En El Perú : Situación Y Propuestas Para Su Control Multidrug and Extensively-Drug Resistant Tuberculosis ( Mdr / Xdr Tb ) Epidemic in Peru : Situation an. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*, *26(3)*, 380–386. Retrieved from <http://www.scielo.org.pe/pdf/rins/v26n3/a18v26n3.pdf>
- Misbah Uk, Gopi A, Huliraj N, Jagadeesd HK. Mycological profile of bronchoalveolar lavage fluid in patients with chronic respiratory diseases. *Kempegowda Institute of medical sciences, Bengaluru*. 2010;7: 163–168.
- Moral-Naranjo, A. A., Cano-Matus, N., Sainz-Vázquez, L., & Mata-Miranda, M. del P. (2015). Historia y actualidad del plombaje como tratamiento en la enfermedad pulmonar por tuberculosis multirresistente. *Rev. Am. Med. Respir*, *15(3)*, 225–230. Retrieved from [http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1852-236X2015000300008](http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1852-236X2015000300008)
- Moreno-loaiza, M., Moreno-loaiza, O., & Moreno-loaiza, O. (2017). Características clínicas y epidemiológicas de la candidemia en pacientes de un hospital de tercer nivel del sur del Perú



- , 2011-2014 Clinical and epidemiological characteristics of. *Acta Medica Peruana*, 34(4), 289–293.
- Naymar, B., Camacho, T., Teresa, E., Rojas, V., Josefina, E., Osorio, S. Rangel, V. (2016). Especies de Candida asociadas a lesiones bucales en pacientes con diabetes tipo 2. *Revista de La Sociedad Venezolana de Microbiología*, (Dm), 58–62.
- Ocaña H, Jason M. Determinación de la flora micótica asociada a infecciones respiratorias con secreciones faríngeas en pacientes con riesgo oncohematológico, UCI, VIH y sida en el hospital “Carlos Andrade Marín” durante el periodo de enero a junio del 2015. 2016. Tesis de Licenciatura de la Universidad Nacional de Chimborazo.
- Ponce, S., Arredondo, R., & Lòpez, Y. (2015). La resistencia a los antibiòticos: Un grave problema global. *Gaceta Medica de Mexico*, 151(5), 681–689. Retrieved from <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=284948168242&partnerID=40&md5=9c28174bf1e1d2bb62564f47b3fba9a6>
- Restrepo-gualteros, S. M., Jaramillo-barberi, L. E., Rodríguez-martínez, C. E., Camacho-Moreno, G., & Niño, G. (2015). Aspergilosis pulmonar invasiva: reporte de un caso. *Biomedica*, 35(2), 2–7. <https://doi.org/10.7705/biomedica.v35i2.2357>
- Robledo, J., & Mejía, G. (2001). Actualidad en el diagnóstico de tuberculosis por el laboratorio. *Asociación Colombiana de Infectología*, 5(4), 251–259.
- Rodriguez, J. C., & Condes, L. (2014). Tuberculosis Dr.Rodriguez. 25(3), 547–552.
- Rodríguez De Marco, jorge. (n.d.). Comision honoraria para la lucha antituberculosa y enfermedades prevaletes - CHLA-EP. *Chla-Ep*, 1–5.
- Rodríguez, T. L., Zhurbenko, R., Martínez, C. R., Zayas, Y., & Rodríguez, A. (CENTRO N. D. B. (BIOCEN)). (2010). Con Un Método Auxonograma Modificado. *Revista Cubana de Medicina Tropical*, 62(1), 48–57.
- Romano, M. S., Salim, R., & Runco, R. (2010). Zigomicosis cutánea primaria en paciente pediátrica inmunocomprometida. *Arch. Argent. Dermatol*, 60, 221–227.
- Romero Marín, M. P., Romero Rondon, S. K., Sánchez Robayo, J., Santamaria-Alza, Y., Mendoza Herrera, T., & Bolivar Grimaldos, F. (2016). Secuelas estructurales y funcionales de tuberculosis pulmonar: una revisión de tema. *Revista Americana de Medicina Respiratoria*, 16(2), 163–169. Retrieved from [http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1852-236X2016000200007](http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1852-236X2016000200007)
- Salgado-Camarillo J, I, M.-P., & A, R.-T. (2016). Mucormicosis. Reporte de un caso y revisión



- bibliográfica Mucormycosis, case report and review of literature Correspondencia. Caso Clínico Rev Sanid Milit Mex, 70, 308–312. Retrieved from <http://www.medigraphic.com/pdfs/sanmil/sm-2016/sm1631.pdf>
- Sánchez J, García F, Castillo M, O. C. (2008). Hipertensión pulmonar. Retrieved from [https://www.fesemi.org/sites/default/files/documentos/publicaciones/capitulo-9\\_4.pdf](https://www.fesemi.org/sites/default/files/documentos/publicaciones/capitulo-9_4.pdf)
- Serrano-coll, Cardona-castro, & Claves, (2015)Serrano-coll, H. A., Cardona-castro, N., & Claves, P. (2015). Micotoxicosis y micotoxinas: generalidades y aspectos básicos. (1), 143–152.
- Torales, M., Martínez, F., & Bagattini, J. C. (2010). Aspergiloma pulmonar bilateral. *Arch Med Interna*, 32(2–3), 53–56.
- Valle, J. M., González-barcala, F. J., Álvarez-dobaño, J. M., & Cuadrado, L. V. (2010). La aspergilosis pulmonar invasiva en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Rev Med Chile*, 138, 612–620. <https://doi.org/10.4067/S0034-98872010000500013>
- Valle, U., Mildret, D., Borré, J., Camargo, G., Rodríguez, B., Cano, C., ... Valle, U. (2016). Colombia Médica Coinfección de tuberculosis y candidiasis pulmonar en paciente previamente sana Tuberculosis and fungal co-infection present in a previously healthy patient.
- Zambrano F, A., Biere A, A., & Isamitt D, D. (2007). Aspergilosis necrotizante crónica en un paciente con secuelas de tuberculosis pulmonar. *Revista Chilena de Enfermedades Respiratorias*, 23(1), 43–48. <https://doi.org/10.4067/s0717-73482007000100006>
- Zotes-Valdivia, V. H., Martínez-Arias, M. A., Mier-Odrizola, J. M., Morales-Gómez, J., & Joffre-Aliaga, A. (2015). Tratamiento quirúrgico del aspergiloma pulmonar: experiencia de 10 años en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias. *Original Neumol Cir Torax Neumol Cir Torax*, 74(4), 240–246. Retrieved from <http://www.medigraphic.com/neumologia>
- Zurita, S., Urcia, F., & Navarro, A. (2017). Manual de Procedimientos técnicos para el Diagnóstico Micológico. In Repositorio Institucional - INS. Retrieved from [https://repositorio.ins.gob.pe/bitstream/handle/INS/915/Manual de procedimientos tecnicos para el diagnostico micologico](https://repositorio.ins.gob.pe/bitstream/handle/INS/915/Manual%20de%20procedimientos%20tecnicos%20para%20el%20diagnostico%20micologico).



## ANEXOS

**ANEXO 1 FORMULARIO DE SOLICITUD DE INVESTIGACIÓN BACTERIOLÓGICA**

DISEÑADORA: \_\_\_\_\_ Red de Salud: \_\_\_\_\_  
 EESS: \_\_\_\_\_ 2. Servicio: \_\_\_\_\_ Cama/H\*   
 3. \_\_\_\_\_ Apellidos y Nombres: \_\_\_\_\_ Edad  Sexo   
 Hist. Clínica  DNI  Teléfono   
 Dirección: \_\_\_\_\_  
 Provincia: \_\_\_\_\_ Distrito: \_\_\_\_\_  
 Referencia: \_\_\_\_\_ Correo electrónico: \_\_\_\_\_  
 4. Tipo de Muestra: \_\_\_\_\_ Exputo  Orina  Especificar: \_\_\_\_\_  
 5. Antecedente de traumatismos: Nunca Traído  Anos traído: Recién  Abandono Recup.  Frecuente   
 6. Diagnóstico: S.R.  Sep. Diagnóstico  Rx Anormal  Otro   
 7. Control de nacimientos: Mes  Eq. TB serializable  Eq. DR  Eq. MDR  Eq. XDR  Otro   
 8. Ex. sol. cobido: Bacil. en copias: 1ra M  2da M  Otras (especificar N°)  Cultivo   
 Pruebas de Sensibilidad: Rápida  Especificar: \_\_\_\_\_ Convencional  Especificar: \_\_\_\_\_  
 Otro sistema (especificar): \_\_\_\_\_  
 9. Factores de riesgo TB resistentes a medicamentos: \_\_\_\_\_  
 10. Fecha de obtención de la muestra: \_\_\_\_\_ 11. Calidad de la muestra: Adecuada  Inadecuada   
 12. Datos del solicitante:  
 Apellidos y Nombres: \_\_\_\_\_  
 Teléfono celular: \_\_\_\_\_ Correo: \_\_\_\_\_  
 13. Observaciones: \_\_\_\_\_

**14. RESULTADOS: (PARA SER LLENADO POR EL LABORATORIO)**

Fecha	Procedimiento	N° de Registro de Laboratorio	Aspecto microscópico	Resultados (solo marcar con la correspondiente)		
				Negativo Anular (*)	N° DARD/Colonias	POSITIVO (Indicar: +, ++, +++ con color rojo)
	Bacteroscopia					
	Cultivo					

15. Apellidos y Nombres del Laboratorio: \_\_\_\_\_ 16. Fecha de entrega: \_\_\_\_\_

17. Observaciones: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_



**Figura 19:** Hospital Manuel Nuñez Butron



**Figura 20:** Programa de tuberculosis



**Figura 21:** Area de baciloscopia y coproparasitología



**Figura 22:** Cámara de bioseguridad



**Figura 23:** Procesamiento de muestras



**Figura 24:** Incubadora para hongos



**Figura 25:** Microscopio binocular



**Figura 26:** Incubadora para hongos de laboratorio de biología



**Figura 27:** Estufa a 37 °C



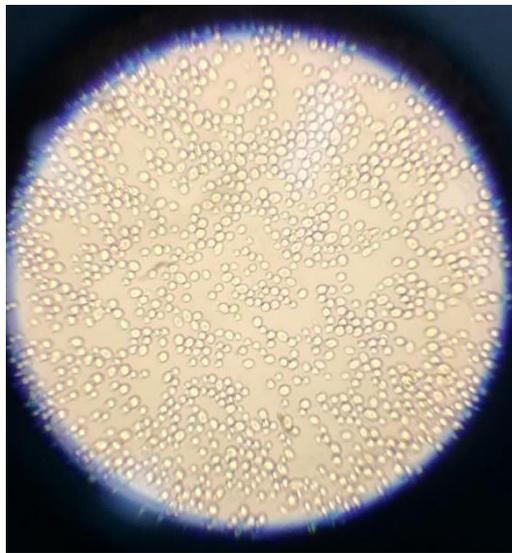
**Figura 28:** Muestras de esputo



**Figura 29:** Medios de cultivo (Sabouraud)



**Figura 30 y 31:** Medios de cultivo con crecimiento de hongos oportunistas levaduriformes



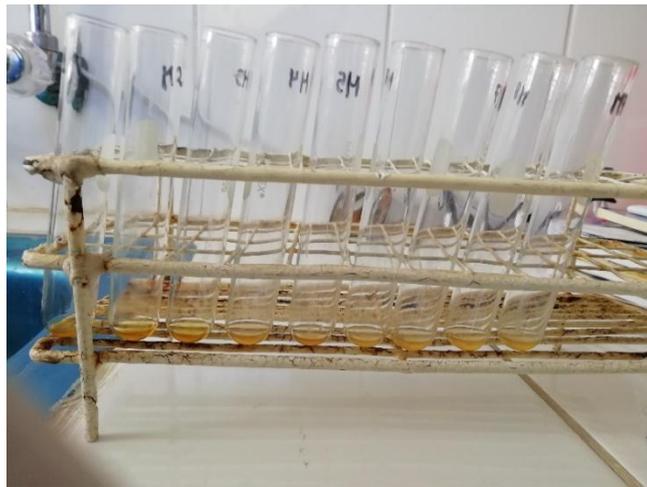
**Figura 32:** Identificación con suero fisiológico a 40x.



**Figura 33:** Materiales para la técnica del tubo germinativo.



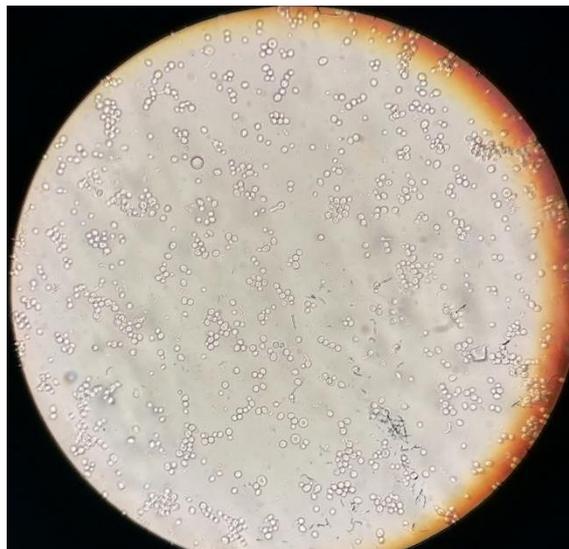
**Figura 34:** Se colocó 1 ml de suero sanguíneo **Figura 35:** Inoculación de la levadura



**Figura 36:** Tubos con suero sanguíneo y levaduras



**Figura 37:** Observación al microscopio de las láminas



**Figura 38:** Identificación de candida albicans (tubo germinativo).



**Figura 39:** Medios de cultivo (Agar Arroz)



**Figura 40:** Siembra en el medio de cultivo