

Guayaquil, 21 de noviembre del 2014

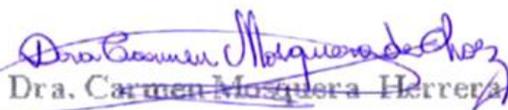
Doctor  
Raúl Intriago López  
DIRECTOR ESCUELA DE GRADUADOS  
Ciudad

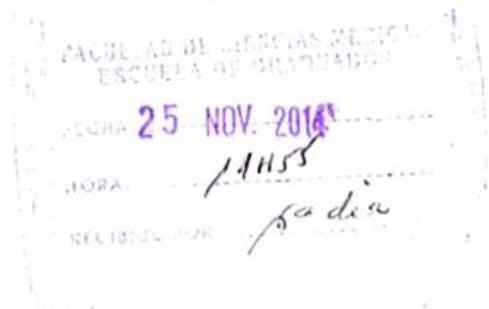
De mis consideraciones:

En atención a sumilla con fecha 23/09/2014, en el que me solicita la revisión y aprobación del borrador de tesis cuyo tema es: "CEPAS DE *Candida albicans* AISLADAS EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS Y SU RESISTENCIA A LOS ANTIFUNGICOS HOSPITAL DEL DIA IESS", perteneciente al Lcdo. Javier David Lara Ycaza egresado de la Maestría de Microbiología mención Biomédica.

Al respecto debo informar que después de haber realizado cuatro correcciones el borrador final ha sido aprobado en base a las exigencias de la metodología de investigación científica según normas y protocolos de la Escuela de Graduados, puede continuar con los trámites respectivos.

Atentamente,

  
~~Dra. Carmen Mosquera Herrera~~  
Docente Revisora





# UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL

UNIDAD DE POSTGRADO, INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO  
DIRECCIÓN GENERAL

## MAESTRÍA EN MICROBIOLOGÍA MENCIÓN BIOMÉDICA

### ACTA DE APROBACIÓN DE PROYECTO DE TESIS

A los veintiocho días del mes de octubre de dos mil trece, la Comisión de Evaluación de Proyecto de Tesis de Grado, de la Unidad de Postgrado, Investigación y Desarrollo presidida por el Director, analizó y evaluó el tema del proyecto de tesis de grado: "Cepas de *Cándida albicans*, aisladas en pacientes con diabetes mellitus y su resistencia a los antifúngicos. Hospital del Día IESS" presentado por el Lcdo. en Laboratorio Clínico Javier David Lara Ycaza, portador de la C.c. 0924223589. La Comisión aprueba el proyecto de tesis de grado, y designa como tutor de tesis al Dr. Orlando Ramos Cruz, Mg.

#### LA COMISIÓN

Ec. Washington Aguirre García  
Director General UPID

Dra. Rosario Zambrano Bonilla  
Directora Escuela de Graduados  
Facultad de Ciencias Médicas

Lcda. Rosario Andrade Céspedes  
Secretaria Coordinadora  
Unidad de Postgrado

Guayaquil, 2 De Septiembre Del 2014

## CERTIFICADO DEL TUTOR

En mi calidad de tutor del programa de maestría en Microbiología mención Biomédica, nombrado por el Director General de la Unidad de Postgrado y la Directora de la Escuela de Graduados de la Facultad de Ciencias Médicas, **CERTIFICO:** Que he analizado la tesis presentada como requisito para optar el grado académico de Magíster en Microbiología mención Biomédica, tituladas: **“CEPAS DE *Candida albicans*, AISLADAS EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS Y SU RESISTENCIA A LOS ANTIFÚNGICOS. HOSPITAL DEL DÍA IESS”**, la cual, reúne los requisitos académicos, científicos y formales que demanda el reglamento de postgrado, cumpliendo con las exigencias suficientes para ser sometida a la presentación pública.



---

**DR. ORLANDO RAMOS CRUZ**  
**C.I. N°: 0905309886**  
**TUTOR**



*2 Enero 2014*  
*10 p.m.*

**HOSPITAL DEL DIA  
"DR. EFREN JURADO LOPEZ"  
Departamento DOCENCIA E INVESTIGACION**

Guayaquil, 17-12- 2013

**Sr. Dr.  
CARLOS ESPINEL DE GUILHEM  
Director Técnico  
Hospital del Día.**

*3 QUATH*  
*Dr. Faang*

*[Signature]*  
-----  
**Dr. Carlos Espinel De Guilhem, Msc.  
DIRECTOR MEDICO  
HOSPITAL DEL DIA  
IESS DR. EFREN JURADO LOPEZ**

De mis consideraciones:

En respuesta a la solicitud enviada por el LCDO. JAVIER LARA ICAZA en relación a poder realizar en esta institución su proyecto de tesis titulado "cepas de candidans albicans, aisladas en pacientes con Diabetes Miellitus y su resistencia a los anti fúngicos", tengo a bien considerar que el interesado **SI PUEDE** realizar dicha investigación, para lo cual deberá seguir el protocolo adecuado bajo la supervisión correspondiente.

*[Signature]*

**Dra. Consuelo Franco S.  
Coordinadora  
Docencia e Investigación**

FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS  
ESCUELA DE GRADUADOS  
**25 SET 2013**

FECHA: .....  
HORA: ..... *12:30*  
RECIBIDO POR: ..... *radici*

Elaborado por:	Dra. Consuelo Franco
Revisado por:	Dra. Consuelo Franco
Aprobado por:	Dra. Consuelo Franco
Fecha:	17-12-2013

**RECIBIDO**

**7 D DIC 2013**

DIRECCION TECNICA  
POR: ..... *[Signature]*

Guayaquil, 02 de Junio del 2014

**SEÑORA, DOCTORA:**  
**ROCIO FRANCO SAA**  
**COORDINADORA DE DOCENCIA**  
**HOSPITAL DEL DÍA "DR. EFRÉN JURADO LÓPEZ"**  
**PRESENTE.-**

Por medio de la presente se certifica que el **Lcdo. Javier Lara Icaza**, portador de la cédula de ciudadanía N° **0924223589**, colaborador de este nosocomio, en el Departamento de Microbiología, ha culminado con éxito, la recolección de los resultados obtenidos de las muestra micológicas en pacientes diabéticos para el proyecto de tesis: **"CEPAS DE *Candida albicans*, AISLADAS EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS Y SU RESISTENCIA A LOS ANTIFÚNGICOS. HOSPITAL DEL DÍA IESS"**. Durante el desarrollo de la misma investigación, se supervisó al postgradista para precautelar el manejo de las Buenas Prácticas de Laboratorio y de los procedimientos propios del Área Microbiológica, los cuales fueron seguidos correctamente.

Particular que informo para los fines pertinentes de su tenor.

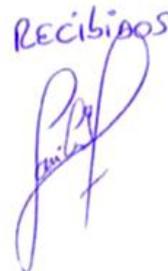
Atentamente,

  
**HOSPITAL DEL DIA DR. EFRÉN JURADO LÓPEZ**  
**AREA DE LABORATORIO**  
**Dra. Sara Camposano Sánchez**  
**PATOLOGA CLINICA**  
**Cod. I-19 C.I. 0905028143**  
**Dra. Sara Camposano Sánchez**  
**Patóloga Clínica**  
**Miembro del Comité de Control de Calidad**

C/C: Lcdo. Javier Lara

FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS  
ESCUELA DE GRADUADOS  
FECHA: 25 SET. 2014  
HORA: 12:30  
RECIBIDO POR: *prachei*

02 JUN 2014

*RECIBIDOS*  




INSTITUTO ECUATORIANO DE SEGURIDAD SOCIAL  
HOSPITAL DEL DÍA "DR. EFRÉN JURADO LÓPEZ"

Guayaquil, Febrer0 06 de 2015

### **CERTIFICADO**

Certifico que el **Lcdo. JAVIER LARA ICAZA**, previa aprobación de la Dirección Médica, realizó investigación del tema **CEPAS DE CÁNDIDA ALBICANS, AISLADAS EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS Y SU RESISTENCIA A LOS ANTIFÚNGICOS**, en 170 historias clínicas correspondientes a pacientes atendidos en este hospital.

  
HOSPITAL DEL DÍA  
DR. EFRÉN JURADO LÓPEZ  
  
**Lcda. Gisella Salazar Contreras**  
IESS COORDINADORA SERVICIO AL ASEGURADO  
Coordinadora Servicio al Asegurado  
Hospital del Día "Dr. Efrén Jurado López"

Universidad de Guayaquil



**UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS  
ESCUELA DE GRADUADOS**

**TÍTULO:**

**CEPAS DE *Candida albicans*, AISLADAS EN PACIENTES CON  
DIABETES MELLITUS Y SU RESISTENCIA A LOS  
ANTIFÚNGICOS. HOSPITAL DEL DÍA IESS**

**TESIS PRESENTADA COMO REQUISITOS PARA OPTAR  
POR LA MAESTRÍA EN MICROBIOLOGÍA, MENCIÓN  
BIOMÉDICA**

**AUTOR**

**JAVIER LARA ICAZA.**

**TUTOR**

**DR. ORLANDO RAMOS CRUZ.**

**AÑO**

**2014**

**GUAYAQUIL – ECUADOR**

**UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS  
ESCUELA DE GRADUADOS**

**CEPAS DE *Candida albicans*, AISLADAS EN PACIENTES CON  
DIABETES MELLITUS Y SU RESISTENCIA A LOS ANTIFÚNGICOS.  
HOSPITAL DEL DÍA IESS**

**Tesis presentada como requisitos para optar el título de:**

**MAGÍSTER EN MICROBIOLOGÍA, MENCIÓN BIOMÉDICA**

**AUTOR: JAVIER LARA ICAZA.**

**TUTOR: DR. ORLANDO RAMOS CRUZ.**

**Guayaquil, 2014**

**RESUMEN**

En la presente investigación se determinó y aisló las cepas de *Candida albicans* de muestras a pacientes diabéticos no controlados, con posible recidiva de la infección y se comprobó cualitativamente la inhibición parcial o total a los antifúngicos a través de la prueba de sensibilidad a los antimicóticos administrados. Con una muestra de 170 pacientes diabéticos, seleccionados con criterios de exclusión e inclusión que permitieron obtener los casos más relevantes para el estudio y con métodos estandarizados de recolección, recuperación e identificación, se halló “in vitro” el germen *Candida albicans* y al mismo tiempo se la confrontó con antimicóticos para medir la sensibilidad micológica. El número de cepas confirmadas para *Candida albicans* sumaron 132 con una relación porcentual al 78% en relación al total, comparando que por cada 10 personas diabéticas con infecciones micóticas en el estudio, 8 eran causadas efectivamente por la especie *albicans* y las otras 2, no concordaron con el diagnóstico inicial. A estas mismas cepas se las analizó por el método comercial colorimétrico Integral System Yeasts Plus para comprobar la respectiva sensibilidad revelando que el ketoconazol, el itraconazol y el clotrimazol obtuvieron valores semejantes por debajo del 50% de la sensibilidad óptima, el fluconazol reveló un aumento significativo en los indicadores de resistencia antimicótica del 23% y todos juntos dejaron entrever una progresiva problemática con desafíos a los profesionales de la salud.

**PALABRAS CLAVES:**

***Candida albicans*; DIABETES MELLITUS; RECIDIVA; ANTIFÚNGICOS;  
MICROFLORA; ANTIFUNGITEST**

UNIVERSITY OF GUAYAQUIL  
FACULTY OF MEDICAL SCIENCE  
GRADUATE SCHOOL

STRAINS *Candida albicans*, ISOLATED IN PATIENTS WITH DIABETES  
MELLITUS AND ITS RESISTANCE ANTIFUNGALS. IESS DAY  
HOSPITAL

Thesis presented as requirements to obtain the degree:

MASTER IN MICROBIOLOGY, MENTION BIOMEDICAL

AUTHOR: JAVIER LARA ICAZA.

TUTOR: DR. ORLANDO CRUZ RAMOS.

Guayaquil, 2014

ABSTRACT

In the present investigation identified and isolated strains of *Candida albicans* samples to uncontrolled diabetic patients with possible worsening of the infection and the partial or total inhibition was qualitatively determined to antifungal agents by susceptibility testing to antifungal administered. With a sample of 170 diabetic patients, selected with inclusion and exclusion criteria, we have obtained the most relevant cases for study and standardized collection, recovery and identification methods, "in vitro" it was found on *Candida albicans* germ and the same time he confronted her with antifungal mycological measuring sensitivity. The number of strains confirmed to *Candida albicans* totaled 132 with a percentage ratio of 78% relative to the total, compared to per 10 people with diabetes with fungal. Infections in the study 8 were actually caused by *albicans* species and the other two, not they agreed with the initial diagnosis. These same strains were screen by the colorimetric commercial method Integral System Yeasts Plus to check the respective sensitivity revealing that ketoconazole, itraconazole and clotrimazole obtained similar values below 50% of the optimal sensitivity, fluconazole revealed a significant increase indicator of antifungal resistance of 23% and together hinted a progressive problem with challenges to health professionals.

KEYWORDS:

*Candida albicans*; DIABETES MELLITUS; RELAPSE; ANTIFUNGALS;  
MICROFLORA; ANTIFUNGITEST

## ÍNDICE

CARÁTULA.....	i
RESUMEN.....	ii
PALABRAS CLAVES.....	iii
ABSTRACT.....	iv
ÍNDICE.....	v
INTRODUCCIÓN.....	1
CAPÍTULO I.....	4
PROBLEMA.....	4
1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	4
1.5 OBJETIVOS.....	7
CAPÍTULO II.....	9
MARCO TEÓRICO.....	9
SECCIÓN I.....	9
Candida albicans: TAXONOMÍA; MORFOGÉNESIS Y RECUPERACIÓN IN VITRO.....	9
2.1.1 <i>Candida albicans</i> : TAXONOMÍA.....	9
2.1.3 TIPOS DE CANDIDA: ESPECIES.....	12
2.1.4 CANDIDA IN VITRO.....	12
SECCIÓN II.....	17
CANDIDIASIS Y RESISTENCIA ANTIMICÓTICA.....	17
2.2.1 CANDIDIASIS O CANDIDOSIS.....	17
2.2.3 FORMAS CLÍNICAS DE LA CANDIDIASIS (NÚÑEZ, 2011).....	17
2.2.5 TERAPIA FARMACOLÓGICA.....	18
.....	21
Fig. 1 Órganos Diana Y Mecanismo De Acción De Los Antimicóticos.....	21
2.2.8 RESISTENCIA FRENTE A LOS ANTIMICÓTICOS.....	21
2.2.10 MECANISMO DE ALTERACIÓN EN RESISTENCIA DE CANDIDA ALBICANS.....	22
2.2.11 GENES DE RESISTENCIA AISLADOS EN <i>Candida albicans</i> .....	24
2.2.12 MÉTODOS DE LABORATORIO QUE DETERMINAN LA RESISTENCIA A LOS ANTIFÚNGICO.....	25
SECCIÓN III.....	26
DIABETES, FACTORES INTRÍNSECOS Y EXTRÍNSECOS QUE COLABORAN CON LAS CANDIDIASIS.....	26
2.3.1 QUE ES LA DIABETES MELLITUS.....	26
2.3.3 RESPUESTA INMUNOLÓGICA FRENTE A <i>Candida spp.</i> .....	26

2.3.5 FACTORES INTRÍNSECOS Y EXTRÍNSECOS QUE COLABORAN PARA LA INSTAURACIÓN DE UNA MICOSIS.....	28
CAPÍTULO III.....	29
METODOLOGÍA.....	29
3.1 DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN .....	29
3.2 TIPOS DE INVESTIGACIÓN: .....	29
3.3 NIVEL DE ESTUDIO .....	29
3.4 ÁREA GEOGRÁFICA.....	29
3.6 MUESTRA:.....	30
3.7 CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	31
3.8 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN .....	31
3.9 MÉTODOS DE LA INVESTIGACIÓN.....	31
3.10 TÉCNICAS DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN .....	32
3.11 RECURSOS Y MATERIALES .....	32
3.12 PROCEDIMIENTO DE LABORATORIO MICROBIOLÓGICO .....	33
3.13 TÉCNICA MICROBIOLÓGICA .....	34
CAPÍTULO IV.....	38
ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS .....	38
4.1 ANÁLISIS UNIVARIADOS DE LOS RESULTADOS .....	38
4.2 ANÁLISIS TRIVARIADOS DE LOS DATOS.....	42
CAPÍTULO V.....	46
INTERPRETACIÓN DE LOS DATOS .....	46
5.1 ANÁLISIS DE DATOS OBTENIDOS.....	46
CAPÍTULO VI.....	51
CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	51
6.1 CONCLUSIONES .....	51
6.2 RECOMENDACIONES.....	54
CAPÍTULO VII .....	55
BIBLIOGRAFÍA .....	55
CAPÍTULO VIII.....	62
ANEXOS .....	62
8.1 ANEXO 1: FLUJO DE LA INVESTIGACIÓN .....	62
8.2 ANEXO 2: CARTA DE AUTORIZACIÓN DE LA UNIDAD, MÉDICA DONDE SE REALIZÓ EL ESTUDIO. ....	64
.....	64

8.3 ANEXO 3: CERTIFICACIÓN DEL TÉRMINO DE LA INVESTIGACIÓN EN LA UNIDAD, MÉDICA DONDE SE REALIZÓ EL ESTUDIO. ....	65
8.4 ANEXO 4: CARTA DE ACEPTACIÓN DEL TUTOR DE TESIS .....	66
8.5 ANEXO 5: FICHA DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN .....	67
8.6 ANEXO 6: FICHA DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN .....	68
8.7 ANEXO 7: FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS (AUXONOGRAMA). ....	69
8.8 ANEXO 8: FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS (FUNGIGRAMA). ....	70
8.9 ANEXO 9: IMÁGENES.....	71

## INTRODUCCIÓN

Un pequeño número de hongos son capaces de causar enfermedades en el hombre. Las invasiones al tejido del hospedador son accidentales, ya que su hábitat normal es el suelo. Pero dentro de las excepciones están los hongos comensales partes de la microflora humana que conviven con nosotros y hasta cierto punto son necesarios como un mecanismo de defensa externo. El problema es cuando esa delgada línea de complicidad se rompe para dar origen a la patología.

La frecuencia de infecciones causadas por *Candida spp.*, microorganismo comensal de alguna manera habitual en el organismo, ha aumentado en forma significativa en las últimas décadas, convirtiéndola actualmente en la infección micótica más común y predecible. Se ha referido en las unidades de UCI en E.U.A. un aumento de 4 veces las tasas de fungemia nosocomial entre 1980 y 1990, representando alrededor del 10% de todas las infecciones del torrente sanguíneo durante la década de los 90. (ODDO, A. 2008)

A esto le agregamos que los hongos por su estructura constitucional son muy resistente, poseen una capacidad nutricional excepcional, son saprófitos, es decir pueden nutrirse de tejido vivo como de tejido muerto, dependiendo de la fuente nutricional que tenga acceso, estos mecanismos lo acreditan como agentes irreductible al momento de colonizar. Los mismos que pueden resistir y tonarse competitivos cuando el organismo sufre un desequilibrio inmunológico, con esto las candidiasis se han vuelto como parte de las patologías que padecen casi inevitablemente los pacientes con diabetes.

En el Ecuador la micosis por *Candida albicans* “según estadísticas del Ministerio de Salud Pública (MSP) en el año 2007, se reportaron 15.277 casos de trastornos no inflamatorios de órganos sexuales a nivel Nacional”, siendo este un número

significativo de enfermedades, enmarcándose en los cuadros de morbilidad Nacional. Pero en este estudio solo se reconoció a paciente que poseían una candidiasis en órganos sexuales y, no hubo una clasificación a la misma, de cuántos de los pacientes eran diabéticos no controlados.

La *Candida albicans* fue descubierta en 1839 por Langenbeck, quien lo halló en las mucosas de los cadáveres, presenciado su fase saprofitica; y en 1923 Burkhout, (WASHINGTON, 2008) propuso el nombre genérico de Candida, el cual es el que se usa hasta la actualidad. La Candida es un microorganismo tan frecuente y que causa gran malestar en los pacientes, quienes padecen la patología. Se considera candidiasis recurrente a un cuadro de infección por hongos del género Candida, y que habiendo respondido a un tratamiento adecuado, reincide en un plazo de uno, tres y hasta 6 meses posteriores a la primera infección.

A esto tipo de recaídas, es a lo que se le conoce, como micosis persistente. Se piensa que el hongo ha mutado, presentado resistencia a la farmacología tradicional revelándose, como un patógeno agresivo para los diabéticos. Una problemática mundial siempre ha sido la ventaja evolutiva que tienen los hongos. Nosotros los seres humanos aún no somos capaces de adelantarnos a la naturaleza, en descifrar los cambios estructurales y funcionales que atraviesan los microorganismos, en cortos periodos de tiempo para la humanidad. La velocidad que los hongos modifican su genoma, creando una variedad pleomórficas, muy diversa dotándolos de herramientas complejas, las cuales son el resultado a las exposiciones a medios hostiles, sea este natural o inducido.

En base a esta capacidad de perpetuar la especie micológica, las nuevas colonias son capaces de protegerse contra la farmacología rutinaria, esto promueve a una investigación continua de nuevos mecanismo terapéuticos más eficaces en eliminar o controlar dichos patógenos. Pero no solo son los hongos, también el hombre como sociedad ha ayudado a facilitar a los cambios con la exposición a

los tratamientos médicos, sin seguir las dosis correctas, suspenden la medicación por descuido o la farmacodependencia arbitraria sin ser prescrita por un profesional de la salud.

La resistencia micológica va en un creciente aumento. En los Países en vías de desarrollo se han evidenciado estudios de resistencia al fluconazol, un azolítico que la *Candida albicans* presenta poca sensibilidad, hasta en el 9,5% en países de África como Nigeria (CA, 2008). En Colombia Gutiérrez y colaboradores, obtuvieron de muestras de orofaríngea, 56 pacientes con candidiasis oral pseudomembranosa con infección por VIH/SIDA, encontrando resistencia al fluconazol del 20,8% para *Candida* sp. Y 6,3% con patrón Sensible Dosis Dependiente (SDD). (GUTIÉRREZ C. , 2007)

No menos importante es la frecuencia de *Candida* spp. Como causante de otras infecciones comunes como la vulvovaginitis, que se reportan con resistencia a azoles (ALBURQUERQUE, 2009) y complicaciones infecciosas en huéspedes inmunodeprimidos que reciben terapias inmunosupresoras o terapia biológica que son motivo de preocupación por el cambio en la epidemiología de este tipo de infecciones.

Además, la idiosincrasia del medio social ecuatoriano actúa de coautores de la evolución micológica, motivando a los médicos administrar, dosis por más tiempo y en mayores proporciones, no cumpliéndose esta prescripción médica en los pacientes diabético, favoreciendo la evolución de la *Candida* y el recrudecimiento de las candidiasis. Por tal motivo el presente trabajo de investigación recopila la información documentada en el diagnóstico de laboratorio, despejando dudas y dejando un panorama claro en la incidencia de la resistencia micológica. Además de brindar pautas para la formulación de nuevos estudios investigativos que aporten a la sociedad en general.

# **CAPÍTULO I**

## **PROBLEMA**

### **1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La Candida como agente microbiano, tiene la capacidad de infectar y colonizar al organismo de manera instantánea, es decir en las primeras horas después del alumbramiento, y convive con el humano como parte de su microflora durante toda la vida. Pero como consecuencia al trastorno en el sistema defensivo humano, originado por la diabetes. Este se torna patógeno, causando enfermedades graves y molestosas para quienes comienzan con candidiasis.

Los diabéticos por la cantidad de azúcar en la sangre que, normalmente no puede ser absorbida y metabolizada por las células, resultado de la incapacidad del páncreas en producir insulina, debilita al organismo, deprimiendo la producción de glóbulos blancos, los cuales, no mantienen el equilibrio simbiótico con esta clase de hongo, tornándose oportunista al aprovechar la debilidad corporal y al incurrir en una reproducción exponencial de sus colonias infectivas, dañando principalmente las mucosas y los tejidos del individuo.

A pesar que los antimicóticos son efectivos para combatir la candidiasis, no lo son del todo para los diabéticos, su condición inmunodeprimida lo vuelven vulnerables a las micosis, asimismo esta patología degenerativa de fondo, trastorna la conducta de quien la padece. Como resultado de esto hay un bajón anímico, aflorando de manera recidivante las micosis candidiásicas, además la idiosincrasia del medio social y cultural del guayaquileño, hace que la solución se aplace al no acudir tempranamente al médico y con esto da paso a la automedicación como herramienta de fácil adquisición y rápida para sus males.

La automedicación o el aplazamiento de la terapia antimicótica temprana brindarán al microorganismo, el tiempo necesario para crear algún tipo de defensa contra los antifúngicos, transformando y expresando potenciales mecanismos de resistencia a los fármacos. Esto ha provocado un desafío a los investigadores en el campo farmacológico, una lucha diaria asumimos los profesionales de la salud y más los microbiólogos, epidemiólogos y clínicos, en tratar de evitar que los pacientes consuman medicamentos fuera del esquema terapéutico ideal o en su efecto que, terminen el esquema farmacológico sin interrumpir la dosis necesarias, tratando de disminuir la resistencia micológica.

En este nosocomio acuden pacientes diabéticos descompensados y con diferentes problemas infecciosos donde, unas de las principales causas de infecciones son las micosis oportunistas del tipo candidiásica, las mismas, que después de una detección diagnóstica confirmatoria en el laboratorio. Son canalizadas a testar con antimicótico para determinar su posible resistencia a los fármacos administrados. Es visita que los pacientes diabéticos que solicitaron el estudio mantenían la infección por *Candida* después de haber recibido un tratamiento inicial con antimicóticos sin reflejar una recuperación efectiva.

## **1.2 PREGUNTA DEL PROBLEMA:**

¿Será que por la condición inmunodeprimida que presentan los diabéticos, estos son más vulnerables a padecer de infecciones micóticas recidivantes y por la predisposición a la automedicación o al abandono prematuro de la terapia farmacológica, estos debutan con resistencia al medicamento administrado?

## **1.3 JUSTIFICACIÓN DEL PROBLEMA**

Es de gran importancia, el conocer y priorizar la investigación sobre la resistencia farmacológica a las que se están presentando en las infección oportunista, es el caso de la *Candida albicans*, son en pacientes que se encuentran

inmunodeprimidos por enfermedades degenerativas como es la diabetes. Las mayorías de los hongos se transforman en patógenos para quienes padecen de esta enfermedad de fondo, pero la *Candida* como parte de flora es la primera que coloniza de manera abrupta cuando las condiciones ambientales acompañan a la infección.

Más de 150 especies de *Candida* spp. Existen, pero solo 10 son descritas como patógenos e importantes para la investigación en el ser humano. Un gran número de investigaciones sugieren que la *Candida albicans* es la especie más común que se presenta en la mucosa, piel, uñas y en las cavidades corporales por tal motivo son frecuente las micosis oportunistas. Además, la tasa alta de colonización por hongos y patologías se presenta en pacientes con un pobre control de la glicemia.

Cabe también recalcar la importancia de conocer las posibles amenazas de la diversidad micológica, en lo que refiere a resistencia farmacológica, porque demanda un peligro potencial al mundo mientras más fuerte y preparado este nuestro agresor difícilmente podremos vencerlo, lo que nos conllevaría a usar dosis muy altas causando patologías adversas a la enfermedad inicial, complicando la salud del paciente.

El propósito de este estudio es identificar a los pacientes diabéticos con infección micótica del género de *Candida* que, por diferentes razones no se curaron con el tratamiento inicial y sufrieron una recidiva de la infección, lo que llevo a sospechar que esas cepas de *Candida albicans* desarrollaron algún tipo de resistencia a la farmacología empleada y por condiciones inmunodeprimidas debemos inmediatamente encontrar el fármaco más idóneo para los pacientes diabéticos.

Además de brindar una pronta y efectiva solución a sus males que aquejan a los diabéticos. Ofrecemos un apoyo a sociedad al concientizar a los pacientes que la automedicación o la suspensión prematura del tratamiento, conlleva a permitir que

los gérmenes que están a nuestro alrededor adquieran armas más letales, virulentas capaces de eliminar nuestra propia existencia. Y sobre todo esto establecerá pautas para la investigación en el País exclusivamente en el Seguro Social Ecuatoriano (IESS), el cual, hoy por hoy, no se le ha dedicado tiempo para la investigación en lo que respecta a la resistencia y sensibilidad en el campo de la micología.

#### **1.4 HIPÓTESIS:**

Alrededor de un 20 a 30% de los diabéticos que acuden al Hospital del Día “Dr. Efrén Jurado López” del IESS por una infección micótica recidivante, son causadas por el agente infeccioso *Candida albicans*, el mismo que presenta resistencia a los antifúngicos administrados en el esquema farmacológico del hospital.

#### **1.5 OBJETIVOS**

##### **1.5.1 OBJETIVO GENERAL**

Determinar y aislar las cepas de *Candida albicans* de muestras de pacientes diabéticos no controlados, con posible recidiva de la infección, y determinar la inhibición parcial o total a los antifúngicos a través de la prueba de sensibilidad a los antimicóticos administrados.

##### **1.5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1. Detectar mediante cultivos diferenciales y cromogénicos el tipo de hongo; *Candida albicans*, que está causando la infección micótica a los pacientes diabéticos no controlados, con potencial recidivante.
2. Evidenciar y cuantificar el número de cepa de *Candida albicans*, que en condiciones “in vitro”; presentaron, una inhibición total y/o parcial a los

antimicóticos, mediante la prueba de sensibilidad, fungigrama, medicamentos usualmente administrados en el esquema farmacológico del Hospital del Día a pacientes diabéticos.

3. Demostrar el número de casos no confirmados para el diagnóstico del hongo *Candida albicans*, sino atribuidos a otros agentes micóticos que también causaron una infección.

## 1.6 VARIABLES

<b>VARIABLES DEPENDIENTE</b>			
<b><u>NOMBRE DE LA VARIABLE</u></b>	<b><u>DEFINICIÓN</u></b>	<b><u>CATEGORIZACIÓN</u></b>	<b><u>UNIDAD DE MEDIDA</u></b>
<b>Género</b>	Género de los pacientes diabéticos que acude a la consulta por una micosis		Masculino/Femenino
<b>Edad</b>	Edad de los pacientes que ingresan al estudio	De 18 a 100 años	Años
<b>Paciente Diabético</b>	Pacientes diabéticos que ingresan al estudio		Controlado/No Controlado
<b>Infecciones Recurrentes</b>	Número de veces que el paciente diabético acude al médico por la misma infección		Números
<b>VARIABLES INDEPENDIENTE</b>			
<b><u>NOMBRE DE LA VARIABLE</u></b>	<b><u>DEFINICIÓN</u></b>	<b><u>CATEGORIZACIÓN</u></b>	<b><u>UNIDAD DE MEDIDA</u></b>
<b><i>Candida albicans</i></b>	Número de cuantos cultivos dieron positivo en la recuperación de la <i>Candida albicans</i>	Agar Sabouraud, Agar Nickerson; Agar Cromogénicos (Chromagar) Y auxonograma	Crecimiento/No Crecimiento
<b>Sensibilidad Antifúngica</b>	Números de colonias de <i>Candida albicans</i> que presentan sensibilidad a los antifúngicos	Ketoconazol, Clotrimazol, Itraconazol, Fluconazol	Sensible/Sensibilidad Intermedia /No Sensible (Resistente)

**CAPÍTULO II**  
**MARCO TEÓRICO**  
**SECCIÓN I**

***Candida albicans*: TAXONOMÍA; MORFOGÉNESIS Y  
RECUPERACIÓN IN VITRO**

**2.1.1 *Candida albicans*: TAXONOMÍA**

**2.1.1.1 TAXONOMÍA SEGÚN FACULTAD DE ODONTOLOGÍA DE  
VENEZUELA. (DUARTE , 2011)**

**Reino:** Hongo

**División:** Deuteromycota

**Clase:** Blastomycetes

**Familia:** Cryptococcaceae

**Género:** Candida

**Especies:** albicans (la más frecuente y virulenta).

**2.1.1.2 TAXONOMÍA SEGÚN LA UNIVERSIDAD DE VALENCIA.-  
ESPAÑA. (LA FORET, 2010)**

**Reino:** Fungi

**Phylum:** Ascomycota

**Subphylum:** Ascomycotina

**Clase:** Ascomycetes

**Orden:** Saccharomycetales

**Familia:** Saccharomycetaceae

**Género:** Candida

Las posibles diferencias en la taxonomía se debe a que algunas escuelas de investigación, han descrito a las esporas sexuales de la *Candida albicans*, específicamente en su micelio de fructificación, por la cual, si hubiera un descubrimiento demostrable, de una espora sexual, en un hongo considerado imperfecto, se procedería a la ubicarla inmediatamente dentro de las clasificación tradicionales establecidas, dada por la forma de reproducción sexual, estudiada hasta la fecha.

Según la escuela española dice: Los ascomicetes unicelulares se conocen como levaduras. Las levaduras son característicamente células ovales y pequeñas que se reproducen asexualmente por gemación. La reproducción sexual en las levaduras ocurre cuando dos células (o dos ascósporas) se unen y forman un cigoto. El cigoto puede producir yemas diploides o cuatro núcleos haploides por meiosis. También puede haber una división subsiguiente por mitosis. Dentro del cigoto, que ahora es un asco, se constituyen paredes alrededor de los núcleos haploides, formando ascósporas, las que quedan libres cuando la pared del asco se desintegra. (LA FORET, 2010)

En la escuela Venezolana no precisa este acontecimiento por lo que no puede determinar que una célula unicelular se comporte como un asco haploide, mientras tiene mecanismos asexuales más eficientes para su reproducción. Pero en la actualidad no se ha llegado establecer una concordancia demostrable con todas las escuelas de investigación microbiológica, en lo que es evidenciar un ascosporo, pero por la caracterización molecular de la levadura y su dimorfismo, se la encasillo por homologación proteica en la familia saccharomycetaceae del Phylum Ascomycota. Por lo tanto la presente investigación considera a la *Candida albicans*, es un Ascomiceto, tomando como referencia la clasificación Española.

Este hongo comprende más de 150 géneros, cuya principal característica es la ausencia de forma sexual, con excepción de algunas especies micóticas. Se

clasifican como levaduras con un predominante desarrollo unicelular. Solo una docena de especies tienen la facultad de adaptarse a una temperatura de 37°C. Y pueden ser esporádicamente dañinas para el hombre, estas son entre otras:

*Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida kefyr* (*pseudotropicalis*), *Candida krusei*, *Candida guilliermondi*, *Candida parakrusei*, *Candida zeylanoides*, *Candida stellatoidea* y *Candida brumptii*. (PONTÓN, 2007)

### **2.1.2 REGULACIÓN DE MORFOGÉNESIS de la *Candida albicans* POR SEÑALES DEL MEDIO AMBIENTE**

El proceso de inducción de las hifas en *Candida albicans*, consta de tres fases. En la primera: las señales externas son percibidas por receptores específicos localizados en la superficie celular. La segunda: Se activan las señales de transducción intracelular, y en la tercera fase: se producen los componentes reguladores estructurales necesarios para la formación de la hifa. (LA FORET, 2010)

Para un eficiente proceso morfogenético se requiere la presencia o ausencia de elementos reguladores o represores. Se conocen al menos tres factores que actúan positivamente en la formación de hifas, estos son:

- Temperatura a 37°C
- pH neutro y
- Crecimiento en medio líquido a baja densidad (<0.1-0.5 DO600)

Previo ayuno metabólico en las condiciones anteriores de temperatura y de pH. Han sido descritas numerosas sustancias que funcionan como inductores positivos del crecimiento en forma de hifa. El inductor más efectivo y fisiológico es el suero

(5-20%) Capaz de promover una elevada producción de tubos germinativos en *Candida albicans*. (LA FORET, 2010)

### **2.1.3 TIPOS DE CANDIDA: ESPECIES**

La Candida tiene más 150 especies pero las que pueden afectar al hombre porque soportan la temperatura corporal son:

*Candida albicans*; *Candida glabrata*; *Candida guilliermondii*; *Candida krusei*; *Candida parapsilosis*; *Candida tropicalis*; *Candida dubliniensis* (WASHINGTON, 2008)

Y son las principales que se estudian en los laboratorios, por ser las causantes de este tipo de infecciones “candidiásicas”. Esta patología en el ser humano se da por el estado inmunodeprimido a consecuencia de la diabetes no controlada. En el estudio nos enfocaremos exclusivamente a la *Candida albicans* que es la más común de esta infección.

### **2.1.4 CANDIDA IN VITRO**

#### **2.1.4.1 PORQUE RECUPERAMOS EL GERMEN CANDIDA**

Recuperamos estén germen para recrear “in vitro” la colonia de Candida y poder someterla a la prueba de sensibilidad a los fármacos. Luego de determinar el género Candida, se la inoculará en medios cromogénicos y después de la siembra pertinente, sabremos a que especie pertenece. (JAIMEZ, 2008) Obteniendo resultados confiables de la potencial especie y género que está causando la infección a los pacientes diabéticos y qué tipo de resistencia presentan las cepas aisladas. Beneficiando al pacientes diabético que está atravesado un cuadro de candidiasis recidivante.

#### **2.1.4.2 MEDIOS DE CULTIVO TRADICIONALES PARA *Candidas spp.* Y LEVADURAS.**

Los medios más utilizados en el cultivo de levaduras son: agar Sabouraud glucosa (AGS), habitualmente con la modificación de Emmons, con cloranfenicol y con/sin actidiona. Sin embargo la elección y el número de medios a utilizar están condicionados por el costo, la disponibilidad y las preferencias personales, pero siempre se deben incluir medios con antibacterianos y sin ellos (SÁNCHEZ, 2009) La incorporación inhibidor de muchos hongos considerados contaminantes, ayuda especialmente en las micosis de la piel, para esto en el mercado hay diferentes medios de cultivo:

- **AGAR SABOURAUD + GLUCOSA MODIFICADO POR EMMONS** (RODERO, 2006)
- **BD BIGGY AGAR (AGAR BIGGY BD)** (WASHINGTON, 2008)
- **AGAR SABOURAUD CON CICLOHEXIMIDA Y CLORANFENICOL** (DUARTE A. e., 2011) (RODERO, 2006)
- **MEDIOS CROMOGÉNICOS PARA LEVADURAS** (WASHINGTON, 2008) (DUARTE A. , 2011)
- **AGAR HARINA DE MAÍZ** (DUARTE A. , 2011) (MANZANO, 2011)
- **AGAR LACTRIMEL** (WASHINGTON, 2008)

#### **2.1.4.3 CARACTERÍSTICA DE LA COLONIA DE CANDIDA**

El aspecto microscópico de las especies de *Candida* es igual a todas las levaduras. Son Gram positivas, pero en algunas ocasiones, las formas de las blastosporas pueden variar de ovoide a elongada o esférica. Microscópicamente, *Candida albicans* presenta dimorfismo, el cual es una transformación de la forma ovoide de las blastosporas (levaduras) gemantes a hifas. Por su parte, Duarte sostiene que el material blanco que crece en los medios de cultivo consiste desde el punto de vista

microscópico, en pseudomicelio actualmente llamados filamentos de *Candida albicans*. (DUARTE A. , 2011)

Como explica Duarte, este material blanco se presenta bajo condiciones de cultivo semianaeróbico o facultativo y está formado por células elongada que se mantienen unidas entre sí, como cadena. Las blastoconidias o blastosporas que están agrupadas en montones a lo largo del pseudomicelio, en los sitios en que los extremos finales de las células pseudomiceliales se empalman con otras. En contraste con otras especies de *Candida*. La *Candida albicans* tiene una marcada tendencia a formar esporas grandes de pared gruesa, denominadas clamidosporas. (TORTORA, 2007)

Cuando se cultivan en un medio especial como Agar Harina de Maíz; la clamidospora tiene un diámetro de 7 a 8 micras y casi siempre se origina en el extremo del pseudomicelio. Es una importante característica morfológica en la identificación de *Candida albicans*. Asimismo, tiene la capacidad para producir tubos germinales (filamentación en suero) cuando las colonias son inoculadas en 0,5 ml. de suero a temperatura de 37°C. Observándose los resultados después de 2 o 3 horas. (DUARTE A. , 2011)

Macroscópicamente la colonia se presenta según el medio donde creció. El agar Sabouraud; las colonias de levaduras suelen ser completas, ligeramente abombadas o planas, de consistencia mantecosa, lisas o rugosas, con olor dulzón agradable, de color blanco, volviéndose más pastosas a medida que envejecen. (FORBES, 2009)

En cambio en agar BD BiGGY; después de la incubación, los aspecto de los organismos cambian, las colonias de *Candida albicans*, son de color rojo amarronado a negro, sin difusión de pigmento en el medio sin brillo; *Candida tropicalis*, colonias de color marrón oscuro con centros negros y brillo, oscurecimiento difuso del medio circundante (a menudo sólo después de 72 h de

incubación). *Candida krusei*, colonias grandes, planas, de color marrón rojizo, con parte superior negra brillante, borde marrón y halos amarillentos. *Candida pseudotropicalis*, colonias grandes, de color marrón rojizo y planas con borde micelial. *Candida glabrata*, colonias de color marrón pálido a claro. (MANZANO, 2011)

#### **2.1.4.4 FILAMENTACIÓN EN SUERO**

Como una de las pruebas del tipo confirmatorias para la especie *albicans*, es la presencia del tubo germinal, el mismo que se define como una extensión filamentosa de una célula levaduriforme que mide alrededor de la mitad del ancho y tres a cuatro veces el largo de la celular. (RUEDA, 2008) El tubo germinal de *Candida albicans* ha sido descrito como un tubo sin constricción en el punto de origen y tienen una apariencia similar a “espejo de mano”. (DUARTE A. , 2011)

Este puede formarse al inocular células de *Candida albicans* en suero humano (inclusive si el suero ha sido congelado y almacenado), así como en suero de diversos animales como perro, bovino, conejo, cochino de Guinea y caballo. En cambio, este no se forma en suero caliente coagulado. (CÁRDENAS, 2008)

La formación de tubos germinales en suero está afectada directamente por la concentración celular en el inculo, ya que la proporción de células capaces de formar filamentos, disminuye progresivamente al aumentar la concentración celular por encima de 10<sup>7</sup> células por ml. De igual forma, el científico MACKENZIE, en el año 1962 demostró mediante su investigación “Serum tube identification of *Candida albicans*” que el rango de temperatura en el cual se forman los tubos germinales oscila entre 31°C y 41°C.

#### **2.1.5 PRUEBAS DE IDENTIFICACIÓN MICOLÓGICA A TRAVÉS DE SUSTRATOS BIOQUÍMICOS EN COLONIAS IN VITRO.**

En la actualidad se cuenta con diversos métodos para identificar las especies de *Candida*, los cuales varían en tiempo, especificidad, sensibilidad, costos, entre otros. De esta manera, cada laboratorio puede adoptar los más acordes a su capacidad y disponibilidad. Las técnicas de identificación más comúnmente utilizadas comprenden: 1. Estudio morfológico; 2. Pruebas rápidas; 3. Estudio fisiológico y bioquímico; 4. Métodos automatizados; 5. Medios diferenciales; 6. Métodos inmunológicos; 7. Biología molecular. Las tres primeras técnicas comprenden diversos ensayos, los cuales son referidos por lo general como pruebas convencionales rápidas de identificación. (ILARTE, 2009)

Entre las pruebas fisiológicas y de asimilación del carbono, comprenden una serie de ensayos de asimilación (auxonograma-degradación aeróbica) y fermentación (zimograma-degradación anaeróbica) de carbohidratos para la identificación de levaduras. En el auxonograma, la asimilación del azúcar se detecta por el crecimiento visible y cambio del indicador de color en el medio de cultivo, mientras que en el zimograma, su producto se detecta a través de la producción de gas (hidrógeno y anhídrido carbónico). (ILARTE, 2009)

Se seleccionan con mayor fiabilidad las pruebas de auxonogramas, por causa de la existencia de ciertos carbohidratos que forman parte de la estructura celular de estos microorganismos, los cuales podrían revelar resultados falsos positivos en la prueba de fermentación de determinadas sustancias carbonadas. El auxonograma se trata de un método muy poco utilizado actualmente, debido fundamentalmente a lo laborioso del mismo, por lo que se han comercializado algunos que facilitan la identificación de las levaduras. (LOBAINA, 2010)

## SECCIÓN II

### CANDIDIASIS Y RESISTENCIA ANTIMICÓTICA

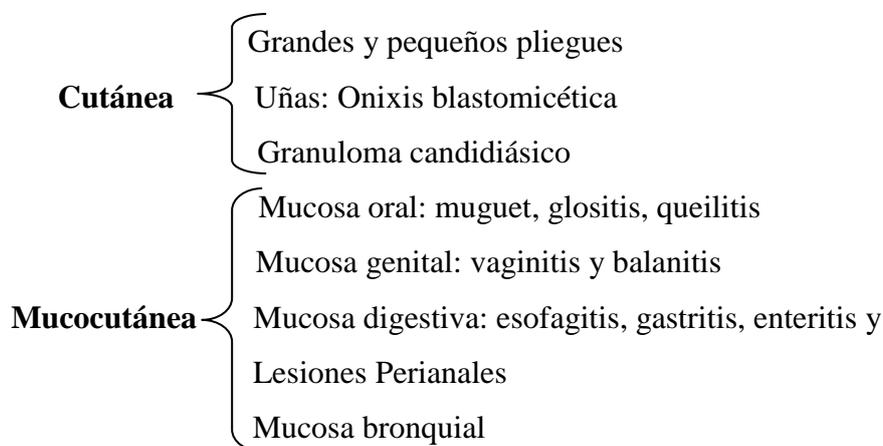
#### 2.2.1 CANDIDIASIS O CANDIDOSIS

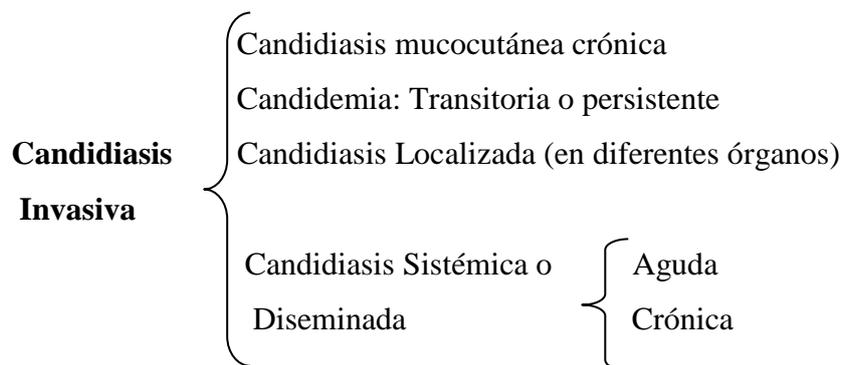
Es una infección micótica causadas por levaduras, que son organismos unicelulares del género *Candida spp*, con manifestaciones clínicas extremadamente variables de evolución y que pueden variar desde aguda, subaguda, crónica o esporádica (CÁRDENAS, 2008), en las cuales el hongo puede causar lesiones cutáneas, mucocutáneas, profundas y sistémicas.

#### 2.2.2 AGENTES ETIOLÓGICOS:

El principal agente etiológico que causa la candidiasis en los organismos humanos, es al hongo *Candida albicans*, pero pueden estar implicadas otras especies de *Candida*, como las: *Candida dubliniensis*; *Candida glabrata*; *Candida famata*; *Candida krusei*; *Candida lusitaniae*; *Candida parapsilosis*; *Candida tropicalis*: etc. (FORBES, 2009) Levaduras de otros géneros distintos de *Candida* como *Saccharomyces*, *Pichia*, *Rhodotorula* pueden dar cuadros clínicos similares a la Candidiasis.

#### 2.2.3 FORMAS CLÍNICAS DE LA CANDIDIASIS (NÚÑEZ, 2011)





### **Alérgica**

## **2.2.5 TERAPIA FARMACOLÓGICA**

### **2.2.5.1 FARMACOLOGÍA E IMPORTANCIA EN LA SOCIEDAD**

La farmacología como ciencia, nos ha ayudados a conocer la actividad de los fármacos en los organismos vivos. Dotando a los médicos de herramientas eficaces para vencer a los microorganismo que afectan a una población determinada. Asimismo ella estudia el origen, las acciones y las propiedades de las sustancias, sean estas naturales o químicamente sintéticas.

Se considera como el estudio de los fármacos, a los cuales se les atribuyen efectos beneficiosos o tóxicos para el individuo, con posibles aplicaciones clínicas, cuando las sustancias son utilizadas y empleadas en el diagnóstico, prevención, tratamiento y alivio de síntomas de una patología. También se puede hablar de la farmacología, como el estudio unificado de las propiedades de las sustancias químicas, de los organismos vivientes y de todos los aspectos de sus interacciones en la absorción, asimilación y eliminación de los componentes químicos, orientado hacia el tratamiento, diagnóstico y prevención de las enfermedades.

Desde la antigüedad las escrituras dan explicación de este tipo de conocimiento médico, las más antiguas se encontraron en Mesopotamia y están constituidas por tablillas de arcilla grabadas en escritura cuneiforme; allí se describe el uso de plantas como la casia, el tomillo y la adormidera. En el código de Hammurabi

(1700 ac) (MORÓN, 2012) más tarde en la era de los griegos Hipócrates se lo considera, quien liberó a la medicina de la mística, basándola en una terapéutica racional, entendiendo a las enfermedades como una acción, al que el organismo humano perdía su salud y administrando las acciones y propiedades curativa de ciertas plantas podía devolver la salud.

En la sociedad moderna. La farmacología ha marcado las pautas para sobrellevar a las enfermedades, frenando parcial o total a las patologías; que hace dos siglos atrás, hubiera desbastados con la mitad de la población existente. Basándonos en los compuestos de las plantas y de sustancias aisladas en el laboratorio, hemos podido eliminar y controlar algunos a los microorganismos, que en algún tiempo colonizaron y atacaron a organismos vivientes humanos sin posibilidades de sobrevivencia.

En la actualidad el pronóstico de vida, de los seres humanos, se ha duplicado en el último siglo. Esto se debe a una renovación y estructuración de la farmacología, administrando oportuna y dirigidamente la medicación, acortando los cuadros de incubación, trasmisión y multiplicación de los agentes microbianos.

Hoy por hoy, hay un peligro inminente que está surgiendo, y va ligado a la cultura de los ciudadanos. No proviene directamente de los microorganismos, sino de un efecto colateral y es la automedicación. Si bien la humanidad se ha beneficiado de la sustancias químicas también han minimizados la importancia y el peligro del uso excesivo.

La automedicación empírica y exagerada en el uso de los fármacos, han brindado a los hongos, bacterias y virus, las posibilidades, que por el tiempo a la exposición a los mismos, sin el efecto continuo del antibiótico. Los gérmenes estén desarrollando mecanismos de defensa o también llamados factores de resistencia a los fármacos que algún momento los eliminaron. Sin olvidar que estos repercute

que las dosis administradas en lo posterior sean mayores, acercándonos a una dosis letal para el organismo.

## **2.2.6 CLASIFICACIÓN DE LOS ANTIFÚNGICO (GÓMEZ, 2010)**

### **2.2.6.1 ANTIBIÓTICOS**

Polienos

Sistémicos: anfotericina b

Tópicos: nistatina y natamicina

No polienos: griseofulvina

### **2.2.6.2 AZOLES**

Imidazoles; miconazol

Triazoles: ketoconazol; itraconazol; fluconazol; voriconazol; posaconazol

Tópicos: bifonazol; butoconazol; cotrimazol; econazol; fenticonazol;

flutrimazol; omoconazol; sulconazol; tioconazol; terconazol

### **2.2.6.3 PIRIMIDINAS FLUORADAS**

Flucitosina

### **2.2.6.4 EQUINOCANDINAS:**

Caspofungina; micafungina; anidulafungina

### **2.2.6.5 ALILAMINAS**

Terbinafinas; naftifina

### **2.2.7.1.7 OTROS:**

Yoduro potásico; ciclopirox; tolnaftato

ANTIFÚNGICOS	DIANA	MECANISMO DE ACCIÓN
Griseofulvina	Microtúbulos	Interfiere con el ensamblaje de los microtubulos.
Flucitosina	ARN	Inhibición de la síntesis proteica.
Antibióticos Macrólidos poliénicos (nistatina, anfotericina B)	Ergosterol	Formación de poros hidrofílicos en la membrana plasmática.
Azoles (ketoconazol, fluconazol, miconazol)	Citocromo P-450	Alteración de la fluidez permeabilidad celular.
Equinocandinas Pneumocandinas	$\beta$ -glucano sintasa	Alteración de la pared celular.
Nikomicinas y Polioxinas	Quitina sintasas	Alteración de la pared celular.
Pradimicinas	Manoproteínas	Alteración de la membrana plasmática.
Sordarinas	Factor de elongación	Inhiben la síntesis proteica.

**Fig. 1 Órganos Diana Y Mecanismo De Acción De Los Antimicóticos**

### 2.2.8 RESISTENCIA FRENTE A LOS ANTIMICÓTICOS

Desde la perspectiva clínica, la resistencia antibiótica puede definirse como la persistencia o progresión de una infección a pesar de la terapia adecuada. Los resultados clínicos del tratamiento dependen de la sensibilidad del patógeno a un cierto fármaco y a factores como la farmacocinética, interacciones farmacológicas, sistema inmunológico y cumplimiento por parte del paciente. La resistencia puede determinarse como la concentración inhibitoria mínima que restringe el crecimiento de hongos in vitro. (CORTÉS, 2011)

Sin embargo, este parámetro en oportunidades sólo pronostica el resultado clínico. Las diferencias en las sensibilidades a los antimicóticos entre patógenos, poblaciones y especies reflejan distintas escalas de tiempo de evolución. La resistencia antibiótica puede ser primaria, cuando el hongo es resistente a una droga antes de su exposición, o secundaria, cuando un agente inicialmente sensible se hace resistente luego de la exposición. (ALBURQUERQUE & et al,

2009) Las especies de hongos presentan diferentes sensibilidades intrínsecas frente a distintos fármacos.

Muchas especies evidencian un amplio espectro de sensibilidades a determinada droga, con genotipos sensibles y resistentes. Poblaciones de especies podrían haberse adaptado a la droga luego de su exposición en cualquier momento de su historia. Según la magnitud de la CR, el fenotipo de resistencia puede persistir en ausencia del antimicótico. Los genotipos resistentes pueden ser transmitidos entre pacientes de un hospital y entre parejas sexuales.

En la escala evolutiva más contemporánea se encuentra el surgimiento de la resistencia, en una población de levaduras inicialmente sensibles que se adaptan a la droga en un paciente a largo del tratamiento. La resistencia a los polienos en general está asociada con la alteración de los lípidos de membrana, especialmente esteroides. La resistencia a los azoles está relativamente diseminada, especialmente en *Candida albicans* y *Candida dubliniensis*. (GUTIÉRREZ, 2012) La resistencia a los azoles se encuentra asociada con la sobreexpresión de la enzima ERG11 y mutaciones de otras enzimas que actúan en la síntesis del ergosterol, con eliminación activa de la droga por sobreexpresión de las bombas de flujo y disminución de la permeabilidad de la membrana por alteraciones en los esteroides. (COWEN, 2012)

#### **2.2.10 MECANISMO DE ALTERACIÓN EN RESISTENCIA DE CANDIDA ALBICANS**

La *Candida albicans*, es un hongo que puede actuar como comensal o como patógeno oportunista en el hombre. Entre los factores que predisponen al padecimiento de candidiasis figuran los tratamientos inmunosupresores y quimioterápicos, la presencia de catéteres intravenosos, bajo peso al nacer, síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), diabetes y drogadicción, entre otros. (GUERY, 2009) Dependiendo del estado inmunitario del paciente, dicho

microorganismo puede producir una amplia gama de afecciones, desde candidiasis orofaríngea hasta infecciones diseminadas. (PANIAGUA, 2010)

Los pacientes desarrollan con frecuencia candidiasis. Coloniza las mucosas del organismo, causando enfermedad sintomática hasta en el 46% de ellos. El tratamiento con azoles, especialmente fluconazol, ha demostrado ser eficaz tanto in vitro como en estudios clínicos frente a *Candida albicans*, siendo considerado antimicótico de elección. (TORRES, 2008). El fluconazol inhibe la síntesis del ergosterol mediante la unión a la enzima 14- $\alpha$ -esterol desmetilasa dependiente del citocromo P-450, impidiendo con ello la conversión del lanosterol en ergosterol. La depleción del ergosterol celular, junto a la acumulación de ciertos compuestos intermedios en su síntesis, lleva en última instancia a una pérdida de la funcionalidad de la membrana plasmática, produciendo un efecto fungistático. (LA FORET, 2010)

Pero en la actualidad, en los casos de pacientes con SIDA y DIABETES están presentando episodios recurrentes de candidiasis, revelando el potencial de resistencia al fluconazol y a otros azoles. La prevalencia de resistencia a los azoles se ha estimado en un 21% a 32% en los pacientes sintomáticos, y hasta un 14% en los asintomáticos. (RUEDA, 2008)

Entre los mecanismos moleculares de resistencia a los azoles hasta ahora descritos en *Candida albicans* figuran los siguientes:

- Alteraciones en la enzima diana (14- $\alpha$ -esterol desmetilasa), derivadas tanto de la sobreexpresión de los genes que la codifican (*ergG11*) como de mutaciones concretas en éstos. Las mutaciones en *erg11* originan sustituciones en aminoácidos, disminuyendo con ello la afinidad de la enzima por los azoles. (RUEDA, 2008) (TOBAR, 2011)
- Alteración en otras enzimas de la ruta biosintética del ergosterol (por ejemplo la ruta desaturasa [*erg3*]). (RUEDA, 2008) (TOBAR, 2011)

- Sistemas de bombeo activos del antifúngico al exterior de la célula, que impiden la acumulación intracelular del fármaco. (RUEDA, 2008) (TOBAR, 2011)

### **2.2.11 GENES DE RESISTENCIA AISLADOS EN *Candida albicans*.**

Existen pocos genes descritos en *Candida albicans* hasta la fecha con un papel definido en la resistencia a azoles.

- MDR1
- CDR1
- CDR2

El MDR1: denominado inicialmente BENr, fue aislado al conferir resistencia a los antibióticos benomilo y metotrexato en *S. cerevisiae* (*Saccharomyces cerevisiae*) cuando se encontraba presente en plásmidos episómicos multicopia de este organismo. Con posterioridad se demostró que su sobreproducción en *S. cerevisiae* confería resistencia no sólo a estos antifúngicos sino a una amplia variedad de compuestos que no estaban relacionados estructuralmente como cicloheximida, benzotriazoles, nitroquinoleínas y otros. (GUTIÉRREZ, 2012)

MDR1 codifica una proteína, MDR1p, en la que se han sugerido dos dominios proteicos con seis regiones fuertemente hidrofóbicas (supuestamente transmembrana) cada una, así como su pertenencia a la familia de transportadores MFS (del inglés, Major Facilitators Superfamily). Estas proteínas, actúan por un mecanismo dependiente de la existencia de un potencial de membrana. MDR1p, es homólogo (57% identidad, 77% similitud) con una proteína similar de *C. maltosa* que confiere resistencia a cicloheximida así como el producto de un gen de *Schizosaccharomyces pombe* que confiere resistencia a amiloride denominado car1. La interrupción de este gen en *C. albicans* ha demostrado su implicación en la virulencia. (LA FORET, 2010)

Este aspecto apoya el hecho de que esta proteína, aunque no esencial, juega un papel importante en procesos fisiológicos normales en la célula fúngica. Se ha

demostrado recientemente que la sobreproducción de MDR1 confiere resistencia a fluconazol y otros azoles. (PAPPAS, 2009) Las cepas de *Candida albicans* delecionadas en este gen son, igualmente, más sensibles a ciertos compuestos tóxicos aunque no a benomilo tampoco a los azoles.

Un segundo gen caracterizado es CDR1, codifica una proteína que, teniendo en cuenta su estructura primaria, pertenece a la superfamilia de transportadores de tipo ABC (del inglés, ATP-Binding Cassette), también implicados en la resistencia múltiple a drogas en este organismo. Estos transportadores, ampliamente difundidos en el mundo microbiano, actúan acoplado el sistema de transporte del sustrato a un proceso de hidrólisis de ATP, que interacciona con una región definida de la proteína presente en un dominio citoplásmico. La sobreproducción de CDR1p confiere resistencia a múltiples drogas. (GUZEL, 2011) El CDR2 codifica una homologación del 88% al MDR1, cumpliendo las mismas funciones de resistencia a los azoles. (LA FORET, 2010)

#### **2.2.12 MÉTODOS DE LABORATORIO QUE DETERMINAN LA RESISTENCIA A LOS ANTIFÚNGICO**

Con la presencia de las mutaciones puntuales de los microorganismo que estaban apareciendo y transformando a los hongos en agentes resistentes a la farmacología convencional conocida, se elaboraron métodos de laboratorio y se los estandarizo para la cuantificar y calificar a la resistencia de los antimicóticos y a su vez aprobados por la CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute); estos métodos fueron: (CANTÓN, 2007)

- Métodos De Microdilución Para Levaduras (descontinuados)
- Método De Macrodilución Para Levaduras (descontinuados)
- Método Por Difusión Simple (descontinuados)
- Método de ETEST (descontinuados)
- Método Colorimétrico (actuales)
- Métodos CIM (actuales)

## SECCIÓN III

### DIABETES, FACTORES INTRÍNSECOS Y EXTRÍNSECOS QUE COLABORAN CON LAS CANDIDIASIS

#### 2.3.1 QUE ES LA DIABETES MELLITUS

La Diabetes Mellitus es un grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por la hiperglicemia, consecuencia de defectos en la secreción y/o en la acción de la hormona insulina, secretada por el páncreas. La hiperglucemia crónica está obligada en largo plazo a dañar, y a causar disfunción e insuficiencia en diferentes órganos especialmente los ojos, riñones, nervios, corazón y vasos sanguíneos.

#### 2.3.2 A QUE SE DEBE

Causada por la baja producción de la hormona insulina, secretada por las células  $\beta$  de los Islotes de Langerhans del páncreas endocrino, que repercutirá en el metabolismo de los hidratos de carbono, lípidos y proteínas, (YANEZ, 2009) el páncreas no fabrica la cantidad de insulina requerida por el cuerpo humano, la cual necesita para metabolizar los hidratos de carbono y no permitiendo el ingreso de la glucosa de la sangre a las células para su posterior conversión en energía.

#### 2.3.3 RESPUESTA INMUNOLÓGICA FRENTE A *Candida spp.*

Las especies de *Candida*, Particularmente *Candida albicans*, colonizan el tracto gastrointestinal, el aparato respiratorio, la vagina, el pene, la piel y las cavidades. La transición de la colonización a la infección depende de factores del huésped y del propio microorganismo. (FORBES, 2009)

Los principales componentes de la respuesta inmunológica frente a *Candida spp.*  
Son:

1) Inmunidad innata (neutrófilos, monocitos) con el reconocimiento de las levaduras, hifas y pseudohifas por una serie de receptores (TLR, betaglucanos) desencadenando una respuesta que lleva a la destrucción de los microorganismos por mecanismos oxidativos y no oxidativos. (MARTIN, 2010)

2) Activación del complemento por las vías clásica, alterna y de la lectina (gracias a la proteína MBL), facilitando la fagocitosis del microorganismo. (MARTIN, 2010)

3) Fagocitosis de las esporas por parte de células dendríticas que inducen a una respuesta celular Th1; las pseudohifas desencadenan una respuesta de los linfocitos Th2. Las células NK inducen la actividad anticandida en los fagocitos, mediante la síntesis de IFN-  $\gamma$  (MARTIN, 2010)

Los factores predisponentes más importantes a la infección por *Candidas pp*. Son: edades extremas de la vida, diabetes mellitus, carencias nutricionales, uso prolongado de antibióticos e inmunosupresión, sobre todo de tipo celular. La inmunidad celular es el mecanismo más importante para prevenir la candidiasis, en los pacientes con diabetes la aparición de la candidiasis correlaciona con cifras bajas de linfocitos T.

Los valores altos de la glicemia ocasionada por la DIABETES MELLITUS, provocan que las infecciones tenga lugar, debido a la disminución de la fagocitosis relacionada por la hiperglicemia aún más si existe desnutrición, trastornos de la hidratación o del pH sanguíneo. El quimiotactismo y el poder microbicida de los linfocitos están muy disminuidos en los diabéticos. La opsonización no es del todo exitosa porque la glicemia trastorna los factores de la inflamación volviendo inestable a la cascada del complemento. La alteración en el organismo son colosales y las infecciones del tipo oportunistas se convierten en el mayor enemigo de los pacientes inmunodeprimidos.

### **2.3.5 FACTORES INTRÍNSECOS Y EXTRÍNSECOS QUE COLABORAN PARA LA INSTAURACIÓN DE UNA MICOSIS.**

Para que una infección se instaure en el individuo, se debe contemplar ciertos factores, que pueden ser propios del huésped (intrínsecos) o externos del medio circundante (extrínsecos), los mismos que van a proporcionar una ventaja logarítmica creciente a los microorganismos que van a colonizar y presentar una infección.

#### **2.3.5.1 FACTORES INTRÍNSECOS**

Dentro de la economía humana hay factores o también llamado circunstancia desencadenante que desequilibran la homeostasia del organismo y lo llevan a estar vulnerables frente a un sin número de infinitas posibilidades de contraer una infección. Para ellos se determinó los factores intrínsecos que pueden afectar a un individuo. Los cuáles son:

- **LA EDAD**
- **EL GÉNERO**
- **SISTEMA INMUNE**

#### **2.3.5.2. FACTORES EXTRÍNSECOS**

Hay factores externos que afectan indirectamente al organismo debilitándolo de forma progresiva y permitiendo que las infecciones micóticas se acentúen en los individuos. En la actualidad estos factores se fortalecen por el modo vida de las personas y de las debilidades económicas de la población, devolviéndose en condicionantes reales que promueven a múltiples padecimientos.

- **TEMPERATURA/CLIMA**
- **CONDICIONES HIGIÉNICAS**
- **CONDICIÓN SOCIO CULTURAL**
- **CONDICIÓN ANÍMICA.**

## **CAPÍTULO III**

### **METODOLOGÍA**

#### **3.1 DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN**

Para este trabajo de tesis se utilizó el diseño observacional no experimental ya que no se manipuló las variables del presente estudio.

#### **3.2 TIPOS DE INVESTIGACIÓN:**

La presente tesis será una Investigación Descriptiva Correlacional de Cohorte Transversal de los hechos y acontecimientos encontrado durante el proceso del análisis micológico y clínico en relación a la terapia farmacológica empleada en esta Institución Hospitalaria del Seguro Social.

#### **3.3 NIVEL DE ESTUDIO**

El nivel de estudio fue en pacientes diabéticos de ambos sexo que acuden a una atención médica en el Hospital del Día Dr. Efrén Jurado López del Instituto Ecuatoriano de Seguro Social (IESS) de la ciudad de Guayaquil, durante los meses comprendido desde Diciembre del año 2013 hasta Marzo del año 2014. Las muestras fueron recolectadas en el laboratorio, reproduciendo in vitro el agente patógeno micótico causantes de las infecciones.

#### **3.4 ÁREA GEOGRÁFICA**

El Hospital del Día Doctor Efrén Jurado López perteneciente al Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social, se encuentra localizado en la ciudad de Santiago de Guayaquil, País Ecuador, en la costa occidental de América del Sur, en la entrada de un brazo del mar, perteneciente al golfo de Guayaquil, junto al Malecón 2000, infraestructura emblemática de la ciudad.

**Latitud:** 2°12'31.18" al Sur.

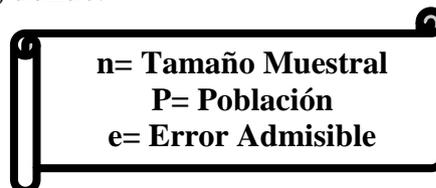
**Longitud:** 79°53'5.30" al Oeste.

### 3.5 POBLACIÓN

Anualmente se registra un ingreso aproximado de 61.200 afiliados de los cuales solo el 10% de la población ingresada son diabéticos a esto se le añade que solo el 1.5% son diabéticos que regresan al hospital por tratamiento al mantener una infecciones recurrentes. Tenemos una población para el estudio aproximado de 76 pacientes mensuales multiplicado por los 4 meses del cohorte investigativo, manejaremos una población estimada de 306 pacientes afiliados.

### 3.6 MUESTRA:

Para el presente estudio se realizó el siguiente cálculo para conocer el tamaño Muestral, donde:



n= Tamaño Muestral  
P= Población  
e= Error Admisible

$$n = \frac{P}{e^2 (P-1) + 1}$$

$$n = \frac{306}{5^2 (306 - 1) + 1}$$

$$n = \frac{306}{0.0025 (305) + 1}$$

$$n = \frac{306}{0.762 + 1}$$

$$n = \frac{306}{1.7625}$$

$$n = 170 \text{ Tamaño Muestral}$$

### 3.6.1 GRÁFICO EN RELACIÓN A POBLACIÓN Y MUESTRA

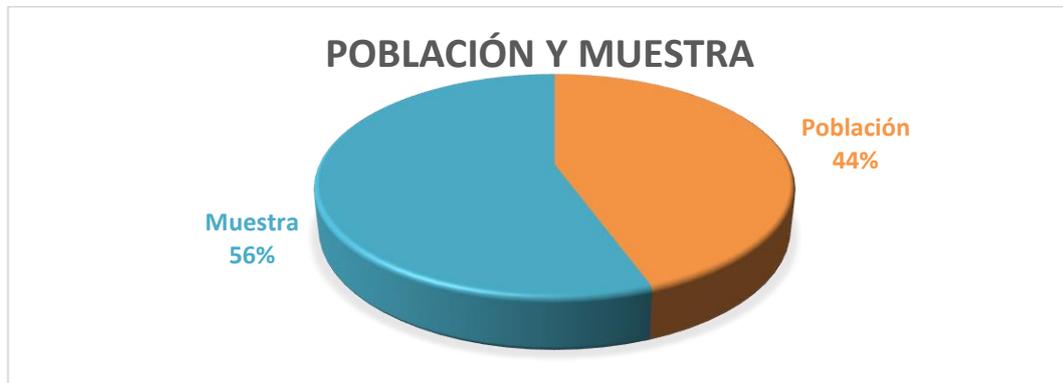


Fig. 2 Las muestras investigadas, corresponden a los pacientes diabéticos afectados con la *Candida albicans*

### 3.7 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- 1 Paciente diabético
- 2 Pacientes mayores de 18 años y sin límite de edad
- 3 Pacientes de ambos sexo
- 4 Infección micótica, presuntivo para candidiasis según criterio médico.
- 5 Manifestaciones clínicas en fase aguda y fase crónica
- 6 Que haya sido atendido por la misma infección con anterioridad.

### 3.8 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- 7 Pacientes no diabéticos
- 8 Pacientes menores de 18 años
- 9 Pacientes con infección de origen bacteriano, parasitario o viral
- 10 Manifestación clínica no acorde con una infección micótica
- 11 Paciente que venga por primera vez por una atención clínica

### 3.9 MÉTODOS DE LA INVESTIGACIÓN

Para el cumplimiento de presente tesis se realizaron los siguientes métodos de investigación:

**Analítico-sintético:** Porque manejamos juicios considerando cada una de las causas, las cuales fueron clasificadas, para conocer su principal origen y llegar a una conclusión.

**Inductivo-deductivo:** Para estudiar las diferentes causas particulares a una causa generalizada y realizar análisis partiendo de lo general a lo particular, aplicando una lógica para entender y explicar las causantes del de la resistencia a los antimicóticos. Llevándonos al método **hipotético-deductivo** donde partiremos de nuestras hipótesis para comprobarlas experimentalmente.

### **3.10 TÉCNICAS DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN**

Para la recolección de la información, se ha dispuesto los siguientes:

- **OBSERVACIÓN**
- **ENCUESTA**
- **ENTREVISTA**
- **TÉCNICAS DE FICHAJE**
- **HISTORIAL MÉDICO Y SOLICITUD DEL MÉDICO**
- **DOCUMENTAL**

### **3.11 RECURSOS Y MATERIALES**

#### **3.11.1 RECURSOS MATERIALES INDISPENSABLES**

##### **3.11.1.1 REACTIVOS**

- ❖ Agar cromogénicos
- ❖ Agar Sabouraud
- ❖ Tubo tapa celeste con citrato de sodio
- ❖ Placas para identificación y de resistencia (fungigrama)
- ❖ KOH 40% y 20%
- ❖ Aceite de inmersión

##### **3.11.1.2 MATERIALES POR MUESTRAS:**

- ❖ Aplicador de madera

- ❖ Caja Petri pequeña
- ❖ Caja Petri bipetri
- ❖ Bisturí (en caso de raspado de la lesión)
- ❖ Placa porta objeto
- ❖ Aguja de inoculación
- ❖ Pipetas
- ❖ Puntas para pipetas
- ❖ Tubos estériles
- ❖ Marcador indeleble
- ❖ Tijeras
- ❖ Pinzas estériles

#### **3.11.1.3 EQUIPOS:**

- ❖ Microscopio
- ❖ Incubadora de 37°C
- ❖ Refrigeradora
- ❖ Computadora

#### **3.11.2 RECURSOS MATERIALES NO INDISPENSABLES**

- ❖ Mandil
- ❖ Guantes de látex
- ❖ Mascarillas
- ❖ Lápiz graso
- ❖ Gorro

### **3.12 PROCEDIMIENTO DE LABORATORIO MICROBIOLÓGICO**

#### **3.12.1 EXAMEN**

Es un examen que se realiza para detectar la presencia de *Candida albicans* en pacientes diabéticos de ambos sexo que presentan laceraciones en las diferentes partes de su cuerpo como lesiones de piel, mucosa o tejidos, dependiendo de la

herida. Con posterior análisis in vitro de la sensibilidad que presentan las colonias aisladas a los antifúngicos administrados.

### **3.12.2 PREPARACIÓN PARA EL EXAMEN:**

- ❖ No se debe administrar los antimicóticos por lo menos 5 a 8 días antes, de la toma de la muestra.
- ❖ No se debe de usar jabones para lavarse el día que tiene que ser tomada la muestra, solo tiene que lavarse con agua destilada.
- ❖ No usar cremas, talco o cualquier sustancia cosmética.
- ❖ Si es una muestra de uñas no se debe pintar la uña con esmalte, tampoco recortar la cutícula, ni la uña en sí.
- ❖ Si es una lesión escamativa no se debe de presentar el paciente con ropa apretada.

### **3.13 TÉCNICA MICROBIOLÓGICA**

#### **3.13.1 PROCEDIMIENTO ESQUEMATIZADO:**

- ❖ Paciente diabético con una infección o lesión crónica.
- ❖ Se tomar la muestra de la zona o región donde presenta la lesión o la posible infección micótica.
- ❖ Sembrar en los medios diferenciales cromogénicos y medios de enriquecimiento para hongos. (ANEXO 9)
- ❖ Después de 24 horas se revisa la placa para visualizar algún tipo de crecimiento micótico.
- ❖ En el medio cromogénicos crecen colonias que pertenecerá al género cándida y la especie la marcara los diferentes colores de la colonia.
- ❖ El medio Sabouraud, sí es cremosa la colonia se inoculará en el suero citratado para la prueba de tubo germinal evidenciando el tipo de Candida.
- ❖ Se procede a realizar la prueba colorimétrica a través de los sustratos bioquímicos de la placa de identificación y con los códigos de las pruebas

de sustratos por azúcares obtenemos la confirmación de la *Candida* patológica.

- ❖ Luego se procede a realizar el fungigrama para determinar la resistencia “in vitro” al antimicótico administrado.

### 3.14 PRUEBAS DE IDENTIFICACIÓN MICOLÓGICA EMPELADA EN LA INVESTIGACIÓN



Fig. 3 Test Competo De Auxonograma Y Antifúngico (Sistema Integral Plus)

El método de laboratorio que se utilizó en la presente investigación, fue el método colorimétrico comercial **LEVADURAS Sistema Integral Plus**.

Está compuesto por un panel de 24 pocillos de reacción que contiene 13 sustratos bioquímicos para la identificación del agente microbiano a través de los azúcares de la pared del hongo y 10 antimicóticos para las pruebas de sensibilidad antifúngica de las levaduras clínicamente más importantes y, 1 pocillos referente al control de calidad de la prueba.

La Identificación de la levadura se basa en la asimilación de varios azúcares y el consiguiente cambio de pH en el pozo, lo que conduce a un cambio de color. Las

pruebas se interpretan mediante el examen del cambio de color de los pozos 1-GLU a 12-DUL.

El cambio de color es importante para la identificación y se basa en el siguiente algoritmo: Del rojo al amarillo en los pozos de identificación indica el crecimiento de la levadura que se investiga. El color rojo con el cambio de color naranja en los pozos de identificación indica un lento crecimiento de la levadura que se investiga. No hay cambio de color en el pozo de identificación indica que no hay crecimiento de la levadura bajo examen. Este Sistema integral también incluye un pozo cromogénico para mejorar la identificación de los hongos (CANTÓN, 2007)

Con esta tipo de identificación asertiva colorimétrica confirmamos y aseveramos que la infección micótica es causada por la *Candida albicans* o en su defecto, con otras amalgamas de colores codificaran, si el acusante de la infección es otra levadura de especie no *albicans*.

### **3.14.2 PRUEBAS DE SUSCEPTIBILIDAD ANTIFÚNGICA**

Las pruebas se evalúan de acuerdo con el crecimiento o inhibición de las levaduras en medios que contienen antimicóticos, en los casilleros o pocillos del # 14 al # 23. Los antifúngico que se encuentran liofilizados y son: Nistatina, anfotericina B, flucitosina, Econazol, ketoconazol, clotrimazol, Miconazol, itraconazol, voriconazol, fluconazol.

El cambio colorimétrico de rojo, que es el color normal al amarillo en los pocillos de sensibilidad, indican la resistencia a la concentración del antimicótico en el pozo. Si el color rojo, cambia a color naranja en los pocillos, indican una sensibilidad intermedia a la concentración del antimicótico en el pozo, pero si no hay cambio de color esto demuestra que hay o está presente la sensibilidad a la concentración de antimicótico y que el agente microbiano no se desarrolló.

### **3.14.3 CONTROLES**

El kit viene con un pocillo control de crecimiento micológico que da el aval a la corrida de la prueba, además se utilizó cepas control de *Candida albicans* ATCC 90028 y *Candida krusei* ATCC 6258 donadas por el INSPI (Instituto Nacional de Salud Pública e Investigación) que nos garantizaron la efectividad del hongo recuperado.

### **3.14.4 SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD**

Esta prueba compartida entre auxonograma y susceptibilidad micológica prestan una sensibilidad del 90% y una especificidad del 97% se eligió este ensayo como referencia de otros estudios realizados donde, la utilización del auxonograma como un medio de identificación final a base de la fermentación de los azúcares sirvieron para confirmar las cepas de *Candida albicans* recuperadas. (LOBAINA T. , 2010) (PRATS, 2007)

### **3.14.5 LIMITACIONES DE LA PRUEBA**

Esta prueba presenta una limitación evidencial en la parte del antifungigrama, como son sustancias liofilizadas de antimicóticos conocidos según puntos de cortes estandarizados por la NCCL (Documento M27A) no se podrá determinar la CMI en las cepas de *Candida albicans* que presentaron sensibilidad intermedia y sensibilidad nula (resistencia).

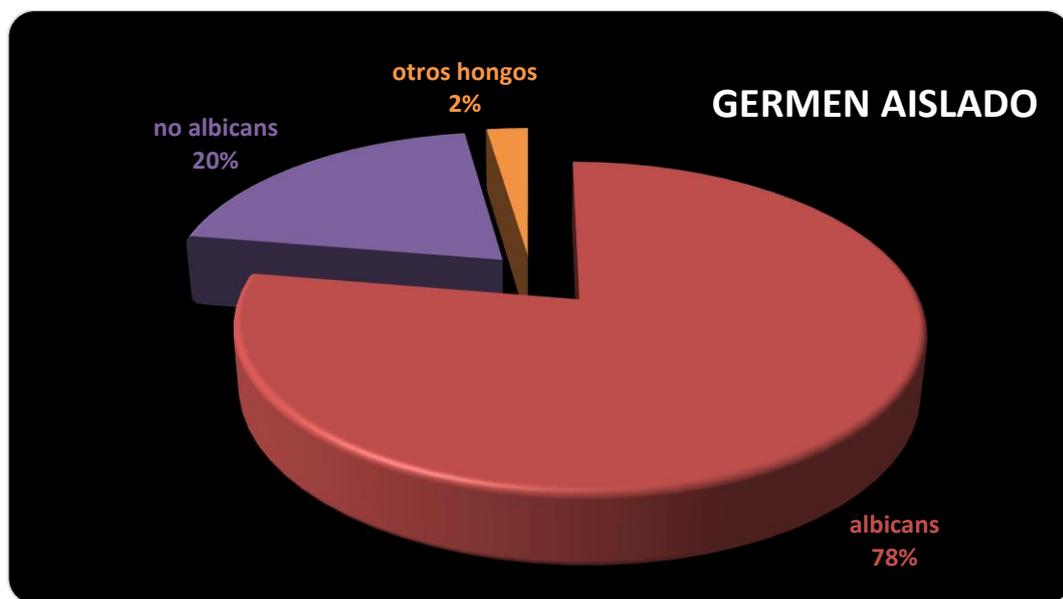
## CAPÍTULO IV

### ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

#### 4.1 ANÁLISIS UNIVARIADOS DE LOS RESULTADOS

##### 4.1.1 *Candida albicans*

Esta variable independiente establece directamente si las infecciones recurrente con cuadro clínico de candidiasis pertenecen al género *Candida* a la especie *albicans*.



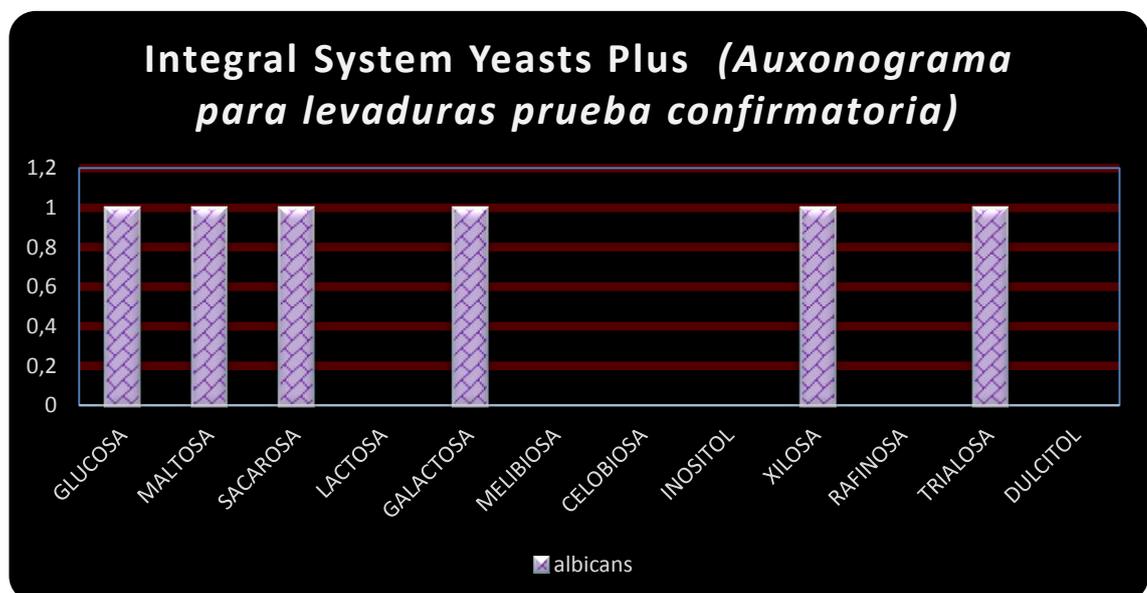
**EN LA FIGURA 4:** En el presente estudio se analizó 170 casos por infecciones recurrentes con cuadro clínico de candidiasis, encontrándose que 78% de las infecciones candidiásicas pertenecían al género *Candida* especie *albicans* recuperadas en laboratorio mediante cultivos (selectivos y cromogénicos), seguido de un 20% perteneciente al género *Candida* pero de otras especies "no albicans" y un 2% que pertenece a otros tipo de levaduras no consideradas *Candida*.

#### 4.1.2 PRUEBA BIOQUÍMICA COLORIMÉTRICA

Esta variable independiente nos permite confirmar mediante un auxonograma el tipo hongo a través de la degradación o asimilación de los sustratos de carbono emitiendo una coloración que revelará el crecimiento del hongo. Esta prueba es del tipo colorimétrica confirmatoria al cultivo, que nos revelará el género y la especie de la *Candida* estudiada.

Candida	GLUCOSA	MALTOSA	SACAROSA	LACTOSA	GALACTOSA	MELIBIOSA	
albicans	+	+	+	-	+	-	
Candida	CELOBIOSA	INOSITOL	XILOSA	RAFINOSA	TRIALOSA	DULCITOL	CHR VERD
albicans	-	-	+	-	+	-	

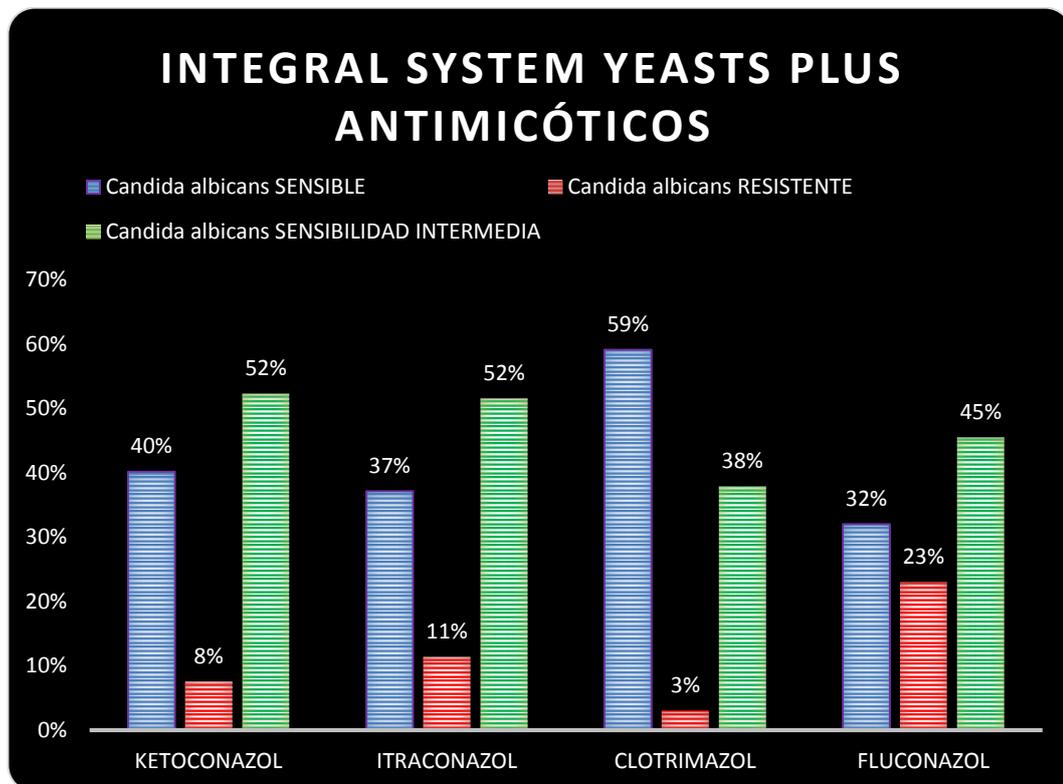
Tabla 1. Cuadro de pocillos con sustratos de azúcares donde se observa la asimilación de los azúcares simples para confirmar el hongo *Candida albicans*



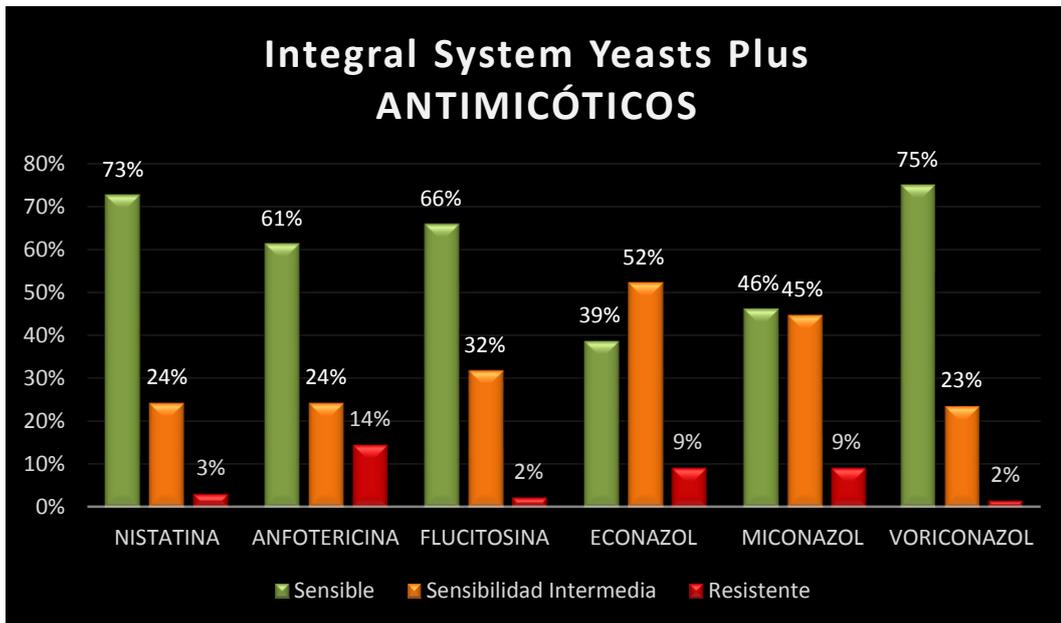
EN LA FIGURA 5: El cuadro nos explica los tipos de sustratos carbohidratados que han reaccionado a las colonias recuperadas de *Candida*, confirmando el género y la especie del hongo *Candida albicans*, cultivadas en este estudio. Concluyendo que el 78% de las muestras son específicas para *Candida* de la especie *albicans* y que las mismas reaccionaron de la siguiente forma: glucosa, maltosa, sacarosa, galactosa, xilosa, trialosa "Positivo", además rectificamos en el pocillo de cromóagar incluido en el test que también reaccionó con el color verde típico para esta especie.

#### 4.1.3 SENSIBILIDAD ANTIFÚNGICA DE LA *Candida albicans*

Esta variable interviniente nos permite relacionar si la cantidad de fármacos (antifúngicos) testados, aun son sensibles en condiciones “in vitro” o presuntivamente presente una resistencia relacionadas a la recidivante candidiasis en colonias de *Candida albicans* recuperadas en pacientes inmunocomprometidos por la diabetes.



**EN LA FIGURA 6:** El presente gráfico se analiza las colonias de *Candidas albicans* recuperadas y confirmadas, las cuales han sido testadas con los antimicótico de primera línea frente a una candidiasis, que pertenece al esquema farmacológico del seguro social ecuatoriano donde hemos realizado la investigación. Obteniendo los siguientes resultados:



*EN LA FIGURA 7:: El presente gráfico analiza las colonias de Candidas albicans recuperadas y confirmadas, las cuales han sido testadas con otros antimicótico no administrado en el esquema terapéutico del Hospital del Día pero que a su vez fueron parte del kit de la prueba. Obteniendo los siguientes resultados:*

#### 4.1.4. CEPA AISLADAS POR EL TIPO DE MUESTRA.

La presente variable dependiente enmarca al tipo de muestra habitual e idónea donde más especímenes se alcanzó recuperar del hongo Candida spp, en el estudio y, las características específicas como muestras, que motivaron para ser el medio más factible en la recuperación, asilamiento y testeo in vitro del germen estudiado.

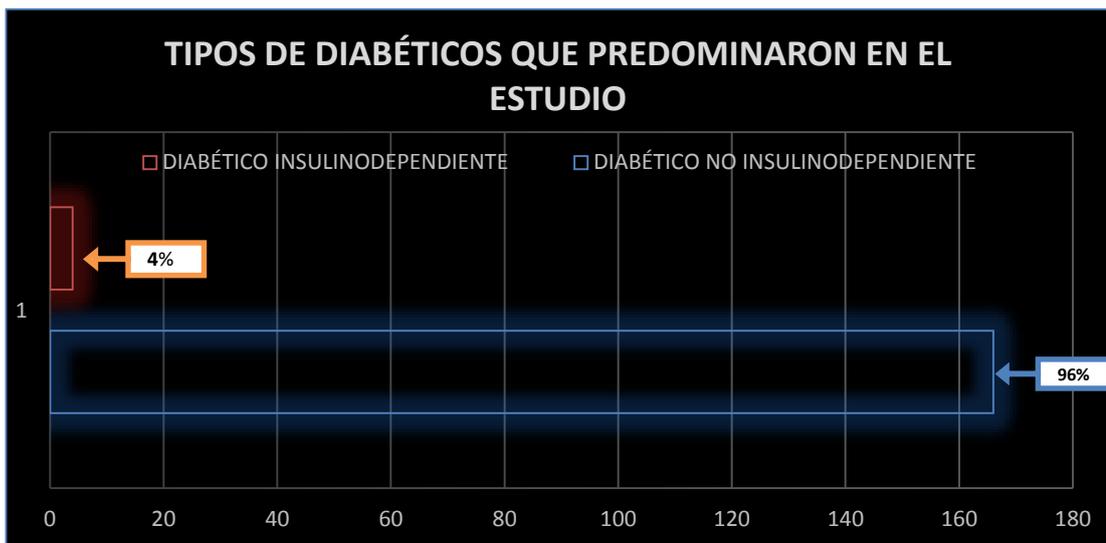


**EN LA FIGURA 8:**

*Mediante el análisis del cuadro observamos que el 24% de las muestras obtenidas fue por secreción de la mucosa vaginal; que el 5% por raspado de la cuerpo de la uña específicamente el cuerpo ungueal, además que el 2% correspondió al eponiquio y el 2% al lecho ungueal de la uña, el otro 8% correspondió a raspado de piel, un 25% al raspado del espacio interdigital de la mano y un 5% al raspado del espacio interdigital de los pies; el 18% a muestras de orina, un 4% al intertrigo de la piel y por último el 6% al hisopado del glande. Indicando que la muestra que más frecuentemente fue tomada fue el espacio interdigital de la mano con 42 muestras analizadas.*

#### **4.1.5. TIPOS DE DIABÉTICOS (SEGÚN HISTORIA CLÍNICA)**

La presente variable dependiente nos sirve para guiarnos entre los diabéticos que ingresaron al estudio, según la clasificación otorgada por de médico en la historia clínica.



**EN LA FIGURA 9:**

*Nos indica el porcentaje del tipo de diabetes que más predominó en el estudio. Observamos que los diabéticos insulín dependientes obtuvieron un 4% en relación diferencial con el no insulín dependientes el cual presenta un 96% que corresponde a 166 pacientes de la muestra. La mayoría de los integrantes del estudio se presume que desde la etapa madura comenzaron con la patología de fondo DIABETES MELLITUS.*

#### **4.2 ANÁLISIS TRIVARIADOS DE LOS DATOS**

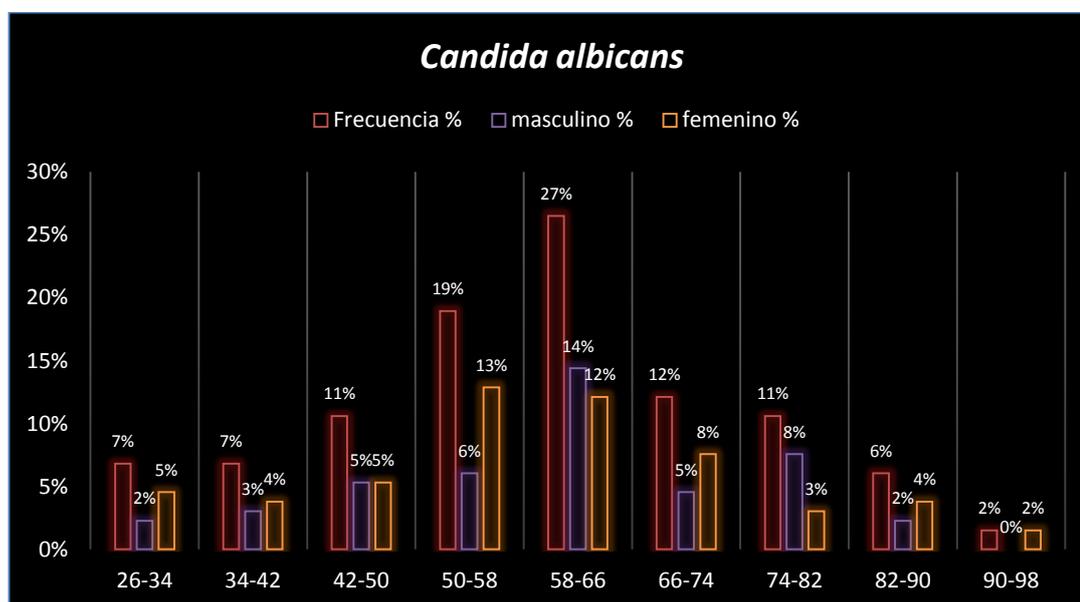
**Variables Independiente: *Candida albicans***

**Variable Dependiente: GRUPO ETARIO.**

**Variable Dependiente: GÉNERO**

<i>Candida albicans</i>	INTERVALO DE EDAD	Frecuencia	%	MASCULINO	%	FEMENINO	%
	26-34	9	7%	3	2%	6	5%
	34-42	9	7%	4	3%	5	4%
	42-50	14	11%	7	5%	7	5%
	50-58	25	19%	8	6%	17	13%
	58-66	35	27%	19	14%	16	12%
	66-74	16	12%	6	5%	10	8%
	74-82	14	11%	10	8%	4	3%
	82-90	8	6%	3	2%	5	4%
	90-98	2	2%	0	0%	2	2%
	total	132	100%	60		72	

Tabla 2. Cuadro de las edades organizadas por intervalos de 8 años y clasificadas por el género.



**EN LA FIGURA 10: Nos indica el porcentaje del rango de edades que predominó esta tipo de infección y el género que más frecuentemente sufrió de candidiasis.**

**Variables Independiente: *Candida albicans***

**Variable Dependiente: CONSULTA SUBSECUENTE.**

**Variable Dependiente: SENSIBILIDAD A LOS ANTIMICÓTICOS**

CANDIDA	KETOCONAZOL			CLOTRIMAZOL			FLUCONAZOL			ITRACONAZOL		
	S	S.I	R	S	S.I	R	S	S.I	RE	SE	S.I	R
<i>albicans</i>												
Segunda (102)	44	50	8	48	52	2	34	48	20	37	53	12
Tercera (25)	7	16	2	10	13	2	8	10	7	11	10	4
Cuarta (3)	1	2	0	1	2	0	0	1	2	1	2	0
Quinta (2)	0	1	1	0	2	0	0	1	1	0	2	0

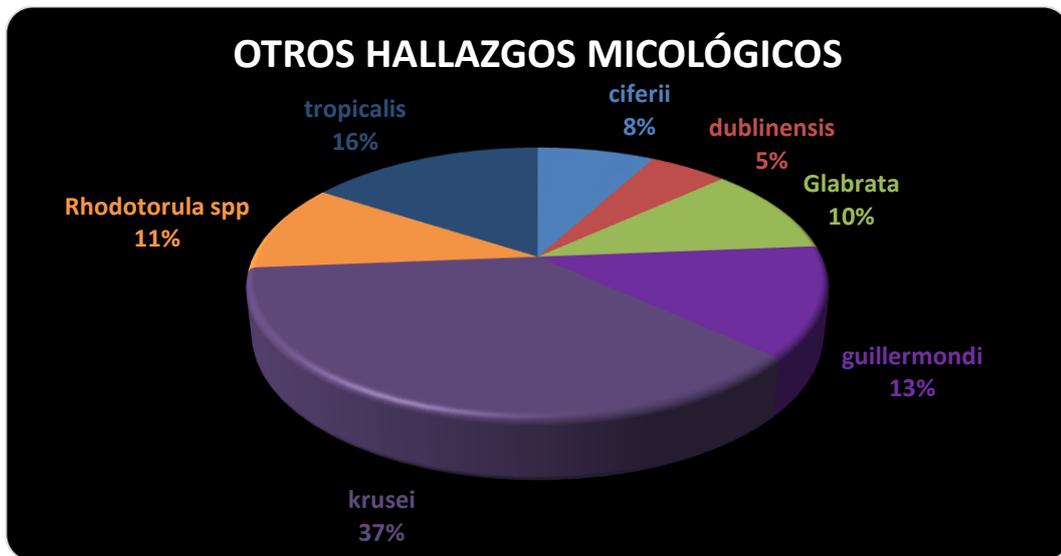
Tabla 3. Cuadro de las consultas subsecuentes donde se les tomó la muestra a los pacientes diabéticos, relacionándolos con la resistencia a los antifúngicos hallados en las pruebas.

#### 4.2.2 OTRAS LEVADURAS

Esta variable indeterminada está caracterizada por los otros resultados obtenidos en la presente investigación.

OTROS HONGOS	CANTIDAD
<i>Candida ciferii</i>	3
<i>Candida dublinensis</i>	2
<i>Candida glabrata</i>	4
<i>Candida guillermondi</i>	5
<i>Candida krusei</i>	14
<i>Rhodotorula spp</i>	4
<i>Candida tropicalis</i>	6

Tabla 4. Cuadro De Otros hongos Hallados que no concordaron con el diagnóstico presuntivo de *Candida albicans*.



**EN LA FIGURA 11:**

*Dentro de este análisis salieron a consideración algunos resultados, que si bien pertenecen al género Candida no coincide con la especie albicans. Y a considerar un mínimo % para otras levaduras.*

## **CAPÍTULO V**

### **INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS**

#### **5.1 ANÁLISIS DE RESULTADOS OBTENIDOS**

En la presente investigación se analizó las variables independientes y dependientes con la finalidad de demostrar y confirmar la hipótesis causal y, a su vez crear una correlación ponderativa de las posibles causas que pudieron inferir en la resistencia micológica.

Se construyó una muestra de estudio de 170 pacientes, recolectadas por un muestreo de juicio, el mismo que se respaldó con pacientes diabéticos que acudían al médico por más de una ocasión, por la misma molestia. Y a su vez con la colaboración médica, al solicitar órdenes para un estudio micológico con diagnóstico presuntivo de *Candida*. El objetivo fue recrear “in vitro” al germen patógeno que está causando la infección, identificando el género y la especie del hongo y por último testarlos con los antimicóticos administrados por el hospital para determinar si presenta aún sensibilidad o se evidencia una resistencia.

Se determinó que de los 170 casos, solo 132 pacientes, según análisis del cultivo micológico más confirmación a través de sustratos de azúcares (auxonograma) pertenecían al género *Candida* de la especie *albicans*; esto equivale al 78% de la muestra total analizadas, los otros 20 % de los casos pertenecían a otra especie de *Candida* no necesariamente *albicans* en contradicción al diagnóstico presuntivo y un remanente del 2% a otras levaduras patógena oportunista.

Una de las variables es la sensibilidad a los antifúngicos, junto con la *Candida albicans* forman una correlación que trata de buscar la efectividad de fármaco, siendo aquella primera línea administradas frente a una micosis por *Candida*, de los cuales los 132 casos confirmados para *Candida albicans*, se los

testó con sustancias concentradas conocidas de antimicóticos, prueba denominada antifungigrama, para concluir con el análisis micológico, evidenciando que de los cuatro fármacos analizados presentaron una sensibilidad intermedia promedio del 47%.

La resistencia la cumplió el fluconazol con el 23% equivalente 30 casos de los 132 en total hallados, en relación a la sensibilidad normal que llegó al 32%; y con una sensibilidad intermedia equivalente a 60 casos, interpretados con el 35%. Siendo el único fármaco que cumplió con la hipótesis. Los demás fármacos no presentaron una resistencia mayor al planteado en los objetivos, ellos tuvieron una resistencia ponderadas en: Ketoconazol el 8%; Itraconazol 11%; Clotrimazol 3%; un promedio absoluto de resistencia del 7.33%, no cumpliendo con la hipótesis proyectada del 20 al 30% de resistencia.

Asimismo las variables de género y edad relacionadas con los casos de *Candida albicans*, otorgaron la posibilidad de que, por cada 6 mujeres hay 4 varones, esto refleja que el género femenino es más propenso a padecer de infecciones por *Candida*, sin menospreciar al género masculino, de los cuales la frecuencia en relación a la edad, establece que el intervalo comprendido entre 58 a 66 años, obtuvo la frecuencia más alta, con diagnóstico para *Candida albicans* atribuidos a 35 pacientes, equivalente al 27%, de los casos, presenciándose una contradicción estadística, los 35 pacientes fraccionados por género obtuvieron 19 casos el género masculino, un 14%; y 16 casos al género femenino un 12%, siendo el sexo masculino en de mayor proporción solo en este intervalo de edad.

En mención a otros hallazgos fuera del tema principal pero a su vez importante, se detalla, que de los 34 pacientes con diagnóstico confirmados para *Candida albicans* sumaron un 20%, distribuidos en *Candida* de las especies: *ciferii* 1.8%; *dublinskiensis* con el 1.2%; la *Candida glabrata* con el 2.4%; *guilliermondii* obtuvo el 2.9%; *krusei* un 8.2% y por último *tropicalis* consiguiendo el 3.5%; en lo que

respecta al género *Candida* y en la estadística general 2% faltante la obtuvo el hongo *Rhodotorula glutinis*, completando los 170 casos analizados.

Se concluye la investigación obteniendo que las personas diabéticas de la ciudad de Guayaquil que acuden al Hospital del Día “Dr. Efrén Jurado López”, por una infección micótica, tarde o temprano presentaran una resistencia a los antifúngicos y no porque el hongo haya evolucionado en el tiempo, sino porque brindamos las estrategias para que los hongos no sean eliminados. La vida desordenada o el poco cuidado de la diabetes, la falta de aseo de las personas mayores, el clima húmedo de la ciudad, la mala nutrición y el desorden en la medicación, brindan las características para que las infecciones de tipo micótico persistan en el tiempo ayudando a los hongos como la *Candida* a mutar o evolucionar como especie.

Con el tiempo observaremos cepas resistentes a los antimicóticos, sin comprender que hemos sido partícipe para el salto evolutivo de los agentes microbianos que conviven con nosotros. Estamos formando en nuestra propia economía humana, el arma biológica que nos destruirá en un tiempo no muy lejano.

## 5.2 DISCUSIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

En concordancias con otros estudios de la región tenemos que, en el 2012 se publicó en la ciudad de México una investigación cuyo tema: “Estudio in vitro de antimicóticos contra cepas de *Candida* aisladas de pacientes del Hospital General de México” se identificó mediante el mismo método colorimétrico la identificación y resistencia a los antimicóticos, hallando como resultados susceptibilidad variable y, en algunos casos, se comprobó la resistencia adquirida.

Se encontraron casos de resistencia intrínseca a 5-fluorocitosina, casi todas las cepas fueron altamente sensibles a anfotericina B y la respuesta frente a los azoles tuvo variaciones en la *Candida albicans* se obtuvo una resistencia del Miconazol del 15% al fluconazol del 5% al itraconazol del 12.2% y una sensibilidad intermedia del 19% para el fluconazol y el 14.6 compartida para el itraconazol y el Miconazol, cabe establecer que las muestras analizadas pertenecían a pacientes de consulta externa sin padecer de una enfermedad inmunodegenerativa. (GUTIÉRREZ M. , 2012)

El Departamento de Análisis Clínicos, UNESP de la Universidad Estatal Paulista, de Brasil, desarrolló una investigación en el año 2013 sobre “*Candida albicans* in vitro y la susceptibilidad de los antifúngica en aislados de pacientes con periodontitis crónica y diabetes”, obteniendo del presente estudio, el 62,2% de la sensible al fluconazol, el 11.2% resistente y 26.6% sensibilidad intermedia. El voriconazol obtuvo una resistencia del 42.2 % y una sensibilidad del 15.6% y por último una sensibilidad intermedia de otro 42.2%.

Los investigadores de estudio Sardi y colaboradores concluyeron que los resultados hallados de pacientes diabéticos tienen una cierta resistencia a los azoles, tal vez porque estos pacientes ya han tenido contacto con terapias antifúngicas con azoles y pueden ya no ser tan eficaz para los tratamiento de periodontales convencionales contra *Candida*. (SARDI, 2013)

El colombiano Gutiérrez y colaboradores, en el 2007, “determinaron la sensibilidad al fluconazol y al voriconazol de aislamientos de *Candida spp.* Obtenidos de la mucosa oral de 54 pacientes con SIDA hospitalizados”; de los cuales se comprobó que el 72,9% de los aislamientos pertenecían a *Candida albicans*, y fueron sensibles al fluconazol; 6,3%, sensibles dependientes de la dosis, y el 20,8%, resistentes. A través del método colorimétrico. Cabe establecer que estos resultados se basan en una enfermedad degenerativa drástica que es el HIV; y no a una investigación directamente en pacientes diabéticos.

En el País no hay una investigación publicada de este tipo, la más cercana fue en el 2003, patrocinada por los Laboratorios Pfizer en Estados Unidos, la cual promovió a la Dra. Catalina de Bedout y colaboradores que tomaran la iniciativa con países de la región como: Ecuador, Venezuela y Colombia (CELA) para una investigación: Evaluación de la susceptibilidad de especies de *Candida* al fluconazol por el método de difusión de disco, las muestras fueron de pacientes atendidos en consulta externa o en salas de hospitalización de centros asistenciales en Colombia, Ecuador y Venezuela.

Se aisló 2.139 *Candidas spp.* Siendo *Candida albicans* el microorganismo más frecuentemente aislado el 62% (1.326), y de mostrando que el 6.8% fue resistente al fluconazol, eso equivale a 144 pacientes. Los centros con el mayor número de *C. albicans* resistentes al fluconazol fueron el Hospital Militar de Ecuador con (7,2%) y el Hospital Universitario de Caracas, Venezuela, con (5,9%). (BEDOUT, 2003)

Con esto establecemos concordancia o relación con nuestros resultados y los hallados en otras regiones, finalizando que las infecciones oportunistas por *Candida albicans* en pacientes diabéticos están ocasionando una tasa alta de incidencia en las infecciones candidiásicas y por la cultura ecuatoriana a la automedicación estamos promoviendo, en ser uno de los países con el mayor grado de resistencia a los antifúngicos de la región.

## CAPÍTULO VI

### CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

#### 6.1 CONCLUSIONES

Para la elaboración de esta investigación fue necesario plantear una serie de objetivos que se debían cumplir (ver objetivos específicos del capítulo I) como requisito en el desarrollo del proyecto de cepas de *Candida albicans*, aisladas en pacientes con Diabetes Mellitus y su resistencia a los antifúngicos. Hospital del Día, IESS.

1. Se determinó que mediante la utilización de los medios selectivo, cromogénicos y las pruebas colorimétricas confirmatorias a base de azúcares simples (auxonograma), se pudo comprobar que el 78% de los casos analizados pertenecían al género *Candida* de la especie *albicans*. Este valor porcentual representa 132 casos, de una muestra total de 170 pacientes, cuyas características del espécimen tenían que provenir de afiliados diabéticos que, acudían por segunda ocasión o más al hospital del día por la misma molestia micológica y que fueron enviadas al estudio con diagnóstico presuntivo de candidiasis.
2. De los 132 casos confirmados para *Candida albicans* se los testó “in vitro” con antimicóticos conocidos en concentraciones estandarizadas por la CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) hallando conclusiones relativas con la sensibilidad farmacológica el ketoconazol presentó una sensibilidad del 40% frente a una resistencia del 8% y una sensibilidad intermedia del 52%; el itraconazol obtuvo el 37% de la sensibilidad con un 11% de resistencia y un 52% de sensibilidad intermedia.

El clotrimazol reveló una sensibilidad del 59% frente una resistencia del 3% y solo un 38% obtuvo una sensibilidad intermedia. El último antifúngico testado fue el fluconazol con el 32% de sensibilidad, una resistencia del 23% en comparación 45% de sensibilidad intermedia.

Estos fármacos evidencia que la sensibilidad estas disminuida. En lo que concierne a la resistencia, solo el fluconazol está alto, siendo este, el único que cumple con los rangos del 20 a 30% contemplados en la hipótesis, pero se deja de entrever que la sensibilidad intermedia esta incrementada. En promedio entre los cuatro antifúngicos da 46.75% casi la mitad de todos los casos. Indicando que van en camino a convertirse en resistente, si no se toma medidas a tiempo y se concientiza a la ciudadanía de la problemática que es la resistencia microbiana.

3. Entre las zonas corporales, a las cuales se ven expuesto, los pacientes diabéticos a sufrir de una infección por candidiasis, va a estar mediada por el buen control de la Diabetes Mellitus. Siendo esta una enfermedad de fondo, un factor intrínseco degenerativo, que no solo debilita al sistema inmune, si no que deshidrata y quebranta la piel, cambia el pH corporal, produce desnutrición por la mala asimilación de los nutrientes, produce estados inflamatorios en los órganos, obstaculiza la formación y el tránsito de las células inmunocompetentes, lo que permite a la *Candida spp*, como parte de la microflora, se transformarse en oportunista y causar una infección en el organismo.

Estas regiones, están los órganos de choque donde aparecer los signos o señales de las infecciones, de las cuales se tomaron los diferentes especímenes para el estudio micológico: el espacio interdigital de la mano, consiguió el 25% del total de las muestras; el espacio interdigital de los pies con el 5%; el hisopado del glande con un 6%; el hisopado vaginal con el 24%; el intertrigo de la piel alcanzo el 4%; la orina el 18%; la piel un 8%; el raspado del cuerpo

ungueal un 5%; el raspado del lecho ungueal 2% y por último el raspado del eponiquio con el 2% de las muestras. Y a esto se la relaciona con los factores extrínsecos como la temperatura húmeda propia de la región 80 C.

4. Como otros resultados obtuvimos que de los 170 casos 132 fueron confirmados para *Candida albicans* y los otros 38 fueron identificados para otros hongos, de este saldo se obtuvo 34 casos, equivalente al 20% del total de las muestras para hongos del género *Candida* pero de diferentes especies: *ciferii*; *dublinskiensis*; *glabrata*; *guilliermondii krusei* y por último *tropicalis* y en la estadística general el 2% faltante la obtuvo el hongo *Rhodotorula glutinis*, completando los 100% de casos analizados.

La investigación determinó y concluyó que la hipótesis generada en el presente trabajo de tesis fue comprobada. El agente microbiano con mayor capacidad infecciosa en el los diabéticos fue la *Candida albicans* con un 78 % de predominio en los casos testados y el antimicótico **fluconazol** alcanzó un 23% de resistencia a las mismas cepas analizadas.

## 6.2 RECOMENDACIONES

1. Se debe de vigilar el diagnóstico presuntivo de Candidiasis si no estamos seguro del agente causal *Candida albicans*, para ello le correspondería enviar desde la primera consulta el cultivo para confirmar el agente productor de la infección.
2. Para evaluar y brindar una mejor administración de los antimicóticos es importante solicitar que los pacientes diabéticos vengán acompañados con un familiar para concienciar y crear un compromiso desde la consulta con los pacientes y familiares sobre la importancia de culminar el tratamiento y sobre todo vigilar si el paciente está cumpliendo con las visitas periódicas al endocrinólogo con la intención que esté llevando una diabetes controlada.
3. Además es recomendable que se explique al paciente que, por su condición diabética debe de mantenerse la higiene siempre, recordando que la humedad favorece el crecimiento de los hongos, el estado de ánimo es fundamental ya que asistimos al sistema inmune, las endorfinas son adyuvantes de aumentar las defensas en condiciones óptima y a todo esto le agregamos una dieta balanceada, sin que la misma eleve el nivel de azúcar en la sangre podremos nutrir al organismo, evitando la instauración de microorganismos oportunistas.

## **CAPÍTULO VII**

### **BIBLIOGRAFÍA**

1. **AJENJO, H.**, et al. 2011. Perfil epidemiológico de la candidiasis invasora en unidades de pacientes críticos en un hospital universitario. Santiago.- Chile. Revista chilena de infectología. Publicación On line Scielo.
2. **ALBURQUERQUE, C.**, et al. 2009. Distribución y susceptibilidad a fluconazol de levaduras del género *Candida* aisladas en pacientes hospitalizados y ambulatorios. Santiago.- Chile. Revista Chilena de Infectología. Página 435.
3. **ARECHAVALA, L.**, et al. 2007. Identificación y sensibilidad frente a fluconazol y albaconazol de 100 cepas de levaduras aisladas de flujo vaginal. Buenos Aires.- Argentina. Revista Iberoamérica de infectología. Página 305-308.
4. **ARISTIL, P.** 2010. Manual de Farmacología Básica y Clínica. México DF. - México. MC GRAW HILL Interamericana de editores S. A. Página 233-241.
5. **ASAMBLEA CONSTITUYENTE.** 2008. Constitución de la República del Ecuador. SISTEMA NACIONAL DE CIENCIA, TECNOLOGÍA, INNOVACIÓN Y SABERES ANCESTRALES. Registro Oficial N° 15.
6. **ASAMBLEA NACIONAL.** 2008. Ley Orgánica De Salud. DE LA INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA EN SALUD. Registro Oficial N° 4
7. **BEDOUT, C.**, et al. 2010. *Candida* y candidiasis invasora: un reto continuo para su diagnóstico temprano. Bogotá.- Colombia. Revista de la asociación colombiana de infectología. Páginas 1-13.
8. **CANTÓN, E.**, et al., 2007. Métodos estandarizados por el CLSI para el estudio de la sensibilidad a los antifúngico (documentos M27-A3, M38-A y M44-A). Madrid.- España. Revista Iberoamericana de Micología y laboratorios Pfizer. Paginas. 1-24.

9. **CÁRDENAS, C.** 2008. Levaduras del género *Candida* de procedencia clínica. Evaluación de métodos de identificación. Barcelona.- España. UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA. Tesis Doctoral. Páginas 43-65.
10. **CARRILLO A.,** et al. 2010. Antifúngicos disponibles para el tratamiento de las micosis ungueales. Barcelona.- España. Revista iberoamericana de micología. Páginas. 49-56.
11. **CORNISTEIN, W.** et al., 2013. *Candida*: epidemiología y factores de riesgo para especies no *albicans*. Madrid.- España. Enfermedades Infecciosas Microbiología Clínica. El sevier. On line Página 380-384
12. **CORTÉS, A.** et al. 2011. Sensibilidad y especificidad entre dos medios cromogénicos para la identificación de *Candida* spp. Mexico DF.-México Revista biomédica mexicana. Páginas 78-82.
13. **COWEN, L.** et al. 2012. Evolución de la Resistencia Antibiótica de *Candida albicans*. Buenos Aires.- Argentina. Evolution of Drug Resistance in *Candida albicans*. Resumen objetivo elaborado por el Comité de Redacción Científica de SIIC. Laboratorios Bago. Página. <http://www.bago.com/BagoArg/Biblio/infecto241web.htm>.
14. **CUENCA, M.** 2012. Diagnóstico de laboratorio de la enfermedad fúngica invasora. Madrid.- España. Enfermedades infecciosas microbiología clínica. El sevier. On line. Página 257-264.
15. **DEL PALACIO, A.,** et al. 2009. Epidemiología de las candidiasis invasoras en población pediátrica y adulta. Madrid. - España. Revista iberoamericana de micología. Páginas 2-6
16. **DUARTE, A.,** et al. 2011. Modalidades de la prueba del tubo germinal. Caracas.-Venezuela. Revista de la Sociedad Venezolana de Microbiología. Páginas 66-68.
17. **ESTRELLA, M.,** et al. 2007. Otros métodos para el estudio de la sensibilidad de los antifúngicos. España.- Madrid. Laboratorios Pfizer. Revista iberoamericana de micología. Páginas 6-10.
18. **FERRER, J.** 2010. Metodología de la Investigación. Caracas.- Venezuela. <http://metodologia02.blogspot.com/p/operacionalizacion-de-variables.html>

19. **FORBES, B.** 2009. Bailey & Scott Diagnóstico microbiológico. Buenos Aires.- Argentina doceava edición. editorial médica panamericana. Páginas 26-42\_696-712.
20. **GARCÍA, R.,** et al. 2009. Candida glabrata: un oportunista emergente en vulvovaginitis. México DF.- México. Cir. Cirugía. Páginas 455-460.
21. **GÓMEZ, C.** 2010. Resistencia de levaduras del género Candida al fluconazol. Bogotá.- Colombia. Revista colombiana de infectología. Publicado por Scielo. Páginas 172-180.
22. **GONZÁLEZ, E.,** et al. 2009. Foliculitis por candida albicans en drogadicto intravenoso. Madrid.- España. Revista. Medica Cutánea Ibero Lat. Página 37.
23. **GUERY, B.,** et al. 2009. Gestión de la candidiasis invasiva y la Candidemia en pacientes de la unidad de cuidados intensivos adultos no neutropénicos: Parte I. Epidemiología y diagnóstico. Estados unidos. Revista On line. Intensive Care Med. página 55-62.
24. **GUTIÉRREZ, M.,** et al. 2012. Estudio in vitro de antimicóticos contra cepas de Candida aisladas de pacientes del Hospital General de México OD. Ciudad de México DF.- México. Dermatología Revista Mexicana. Páginas 93-101.
25. **GUTIÉRREZ C,** et al. 2007. Sensibilidad a fluconazol y voriconazol de aislamientos de *Candida* spp., obtenidos de mucosa oral de pacientes con sida. Bogotá.- Colombia. Revista de Infectología de Colombia. Páginas 183-189.
26. **GUZEL, A.,** et al. 2011. Evaluation of risk factors in patients with vulvovaginal candidiasis and the value of chromID Candida agar versus CHROMagar Candida forreco very and presumptive identification of vaginal yeast species. United state. Medical Mycology. Páginas 16-25.
27. **HUMBRÍA, L.** 2011. Introducción a la micología médica. Caracas.- Venezuela. Universidad Nacional Experimental “Francisco de Miranda” Área Ciencias de la Salud Unidad Curricular Microbiología. Slidede <http://es.slideshare.net/leyraq80/introduccion-a-la-micologia-mdica>. (1)
28. **ILARTE, C.** et al. 2009. pruebas para identificar especies de Candida en cavidad bucal. Caracas.- Venezuela. Fundación acta odontológica venezolana. Volumen 47 n° 3. [www.actaodontologica.com/ediciones/2009/3/art26.asp](http://www.actaodontologica.com/ediciones/2009/3/art26.asp)

29. **JAIMEZ, A.**, et al. 2008. Portadores de *Candida albicans* en la mucosa oral: tipificación de 35 cepas con CHROMagar. México DF.- México. Medicina interna de México. Páginas 265-265.
30. **LA FORET, L.** 2010. Estudio de la PG A 26, una proteína implicada en la arquitectura de la pared celular de *Candida albicans*. Valencia.- España. Universidad de valencia. Páginas 9-15.
31. **LABORATORIOS JOHNSON.** 2013. Circuito de regulación que permite la proliferación del hongo *Candida albicans* en un huésped. California.- Estados Unidos. Departamento de micología e inmunología. Universidad de california.
32. **LOBAINA, T.**, et al. 2010. Identificación de especies de *Candida* de importancia clínica con un método auxonograma modificado. La Habana.- Cuba. Revista Cubana de Medicina Tropical. Versión On-line ISSN 1561-3054.
33. **LOZAYA, J.** 2013. *Candida* genital masculina y femenina: tratamiento s y síntomas. México DF.- México. Publicado por Suite 101 On line. <http://suite101.net/article/candidiasis-genital-sintomas-tratamiento-causas-y-contagio-a34279#.U8RzSrGGCjI>.
34. **MANZANO P.**, et al. 2007. La resistencia a los antifúngico un problema emergente en México. México D.F.- México. Hospital de Especialidades Y universidad UNAM. Paginas. 23-26.
35. **MANZANO, P.**, et al. 2011. Levaduras causantes de Onicomycosis en cuatro centros dermatológicos mexicanos y su sensibilidad antifúngica a compuestos azólicos. México DF.- México. Revista iberoamericana de micología. Páginas 32-35.
36. **MARRERO, G.**, et al. 2008. Revisión de los mecanismos de acción de los fármacos antifúngico. Habana.- Cuba. Universidad central de cuba. Páginas 4-36.
37. **MARTIN, A.**, et al. 2010. Tratamiento de la infección fúngica basado en la respuesta inmunológica. Barcelona.- España. Asociación española de pediatría. Páginas 2-8.

38. **MARTÍNEZ, A.** 2011. Evaluación de la eficacia de ketoconazol 800 mg-clindamicina 100 mg tabletas vaginales, contra ketoconazol 800 mg-100 mg de clindamicina cápsulas vaginales en vaginitis candidiásicas y vaginosis. México DF.- México. Ginecología Obstetricia Mexicana. Página 75-85.
39. **MARTÍNEZ, E.,** et al. 2008. Utilidad de CHROMagar Candida en la identificación de especies. México DF.- México. Dermatología revista mexicana. Páginas 121-126.
40. **NÚÑEZ, S.,** et al. 2011. Candidiasis. Guadalajara.- México. Hipócrates Revista Medicina. Página 12-15.
41. **OCHIUZZI, M.** 2014. Evaluación del sistema Vitek 2 para la identificación de las principales especies de levaduras del género Candida. Buenos aires.- Argentina. Revista Argentina de Microbiología. Paginas. 107-110.
42. **OMBRELLA, A.,** et al. 2008. Actividades proteinasa y fosfolipasa de aislamientos de Candida albicans provenientes de secreciones vaginales con distintos valores de pH. Madrid.- España. Revista Iberoamericana de Micología. Página 12–16.
43. **PANIAGUA, G.,** et a. 2010. Caracterización genotípica de cepas de *Candida albicans* aisladas de la mucosa oral y vaginal de pacientes no inmunocomprometidos. México DF.- México. Revista Médica Hospital German. Página 73.
44. **PAPPAS, P.,** et al. 2009. Clinical practice guildelines for the management of candidiasis: update by the infectious diseases society of America. United States. Clinical infectious diseases. Página 503.
45. **PEMÁN, J.,** et al. 2012. Epidemiología general de la enfermedad fúngica invasora. Madrid.- España. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Paginas. 90-98.
46. **PONTÓN, J.,** et al. 2007. Diagnóstico precoz de las micosis por hongos levaduriformes. Madrid.- España. Revista iberoamericana de micología. Página 181-186.

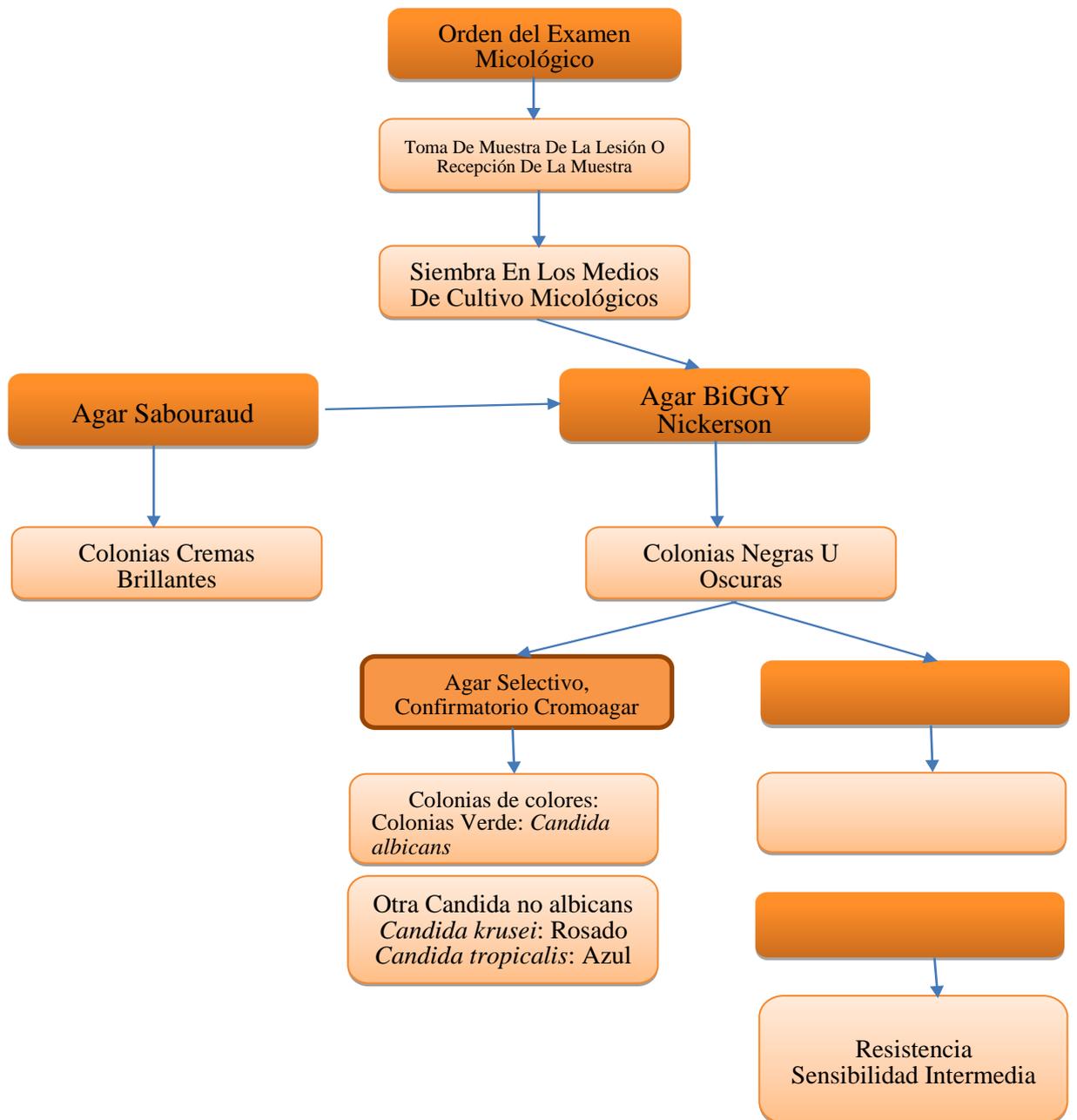
47. **PORTE, L.**, et al. 2012. Susceptibilidad a azoles y anfotericina B de aislados de *Candida* spp. Experiencia de una red de salud universitaria, entre 2004 y 2010. santiagp.- chile. Revista chilena de infectología. Páginas 149-155.
48. **QUINDÓS, G.** et al. 2007. Presente y futuro del voriconazol en el tratamiento de las micosis invasoras: el inseparable binomio diagnóstico-tratamiento. Madrid.- España. Revista iberoamericana de micología. Páginas 179-180.
49. **RODERO, L.**, et al. 2006. Método de difusión con discos para la determinación de sensibilidad a fluconazol en aislamientos de *Candida* spp. Buenos aires.- argentina. Revista argentina. Páginas 155-163.
50. **RUEDA, F.** 2008. Caracterización de cepas de *Candida albicans* aisladas de la cavidad oral de pacientes portadores de HIV sanos. México DF.- México. Publicado por universidad de colima. Páginas 28-31.
51. **SÁNCHEZ, J.**, et al. 2009. Incidencia de *Candida albicans* en pacientes estudiadas en la Ciudad de Puebla. Puebla.- México. Acta Cient Estud. Página 7.
52. **SÁNCHEZ, L.**, et al. 2009. Infecciones micóticas superficiales. Lima.- Perú. Dermatología peruana. Páginas 258-264.
53. **TOBAR, E.**, et al. 2011. Candidiasis invasoras en el paciente crítico adulto. Santiago.- chile. Revista chilena de infectología. Publicación On line Scielo. Páginas 41-49.
54. **TORRES, N.**, 2008. Métodos para la detección de la resistencia de los antimicóticos. Bogotá.- Colombia. Revista de la asociación colombiana de infecciones. Publicación Scielo On line.
55. **TORRES, N.**, et al. 2009. Evaluación mediante tres técnicas de susceptibilidad a fluconazol en especies de *Candida* aisladas en pacientes con infecciones invasoras Colombia. Santiago.- chile. Revista. Chilena de infectología. Páginas 135 -143.
56. **TORTORA, J.**, et al. 2007. Introducción a la microbiología. Buenos aires. Argentina. Editorial médica panamericana. Página 802.
57. **VILLACORTA, J.**, et al. 2007. Situación de los pacientes para el diagnóstico de HIV y el seguimiento de las personas que siguen tratamiento

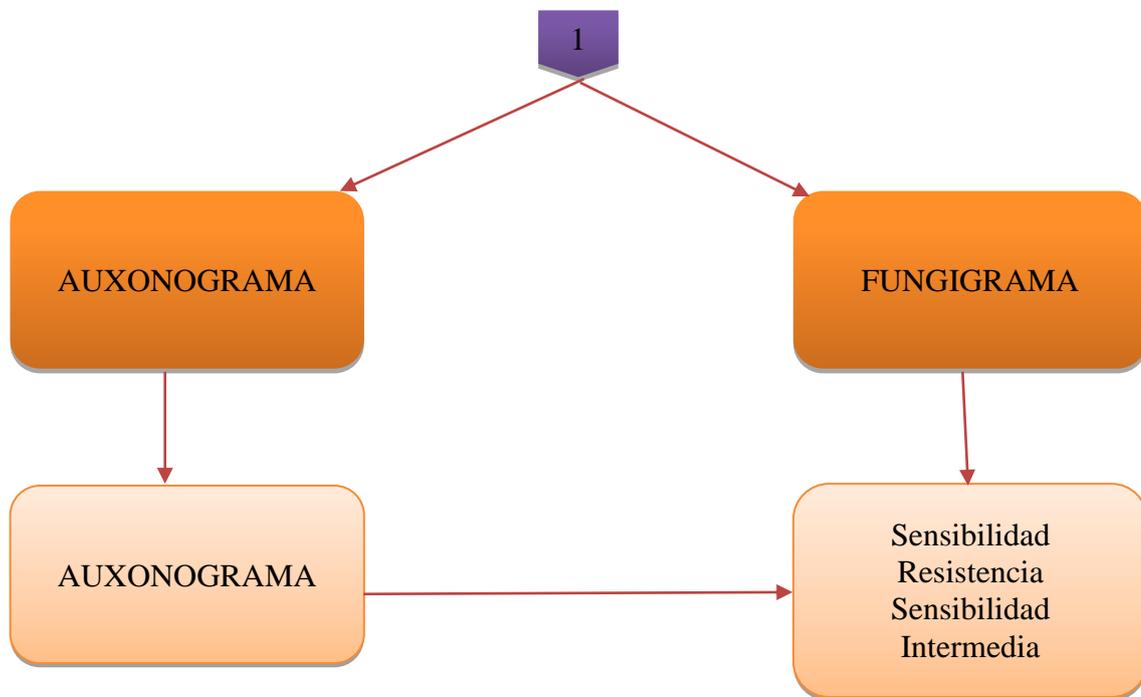
- antirretrovirales en los países de la subregión andina. Lima.-Perú. Publicación por Organismo andino de salud. Convenio Hipólito unanue. Páginas 34-38
58. **VILLARROEL, P.** et al. 2011. Identificación de especies de levaduras del género *Candida* aislados de exudados vaginales de pacientes en el Hospital Materno Germán Urquidí. La Paz.- Bolivia. Gaceta Médica Boliviana. Página 84-86.
59. **WASHINGTON, C.**, et al. 2008. Koneman. Diagnóstico microbiológico. Buenos Aires.- Argentina. Sexta edición. Editorial médica panamericana. Páginas 1106-1109\_ 1164-1174\_1178-1180.
60. **YANES, M.**, et al. 2009. Diabetes mellitus en el anciano, un problema frecuente. La Habana.-cuba. Revista Cubana de Medicina Genética Integral v.25. *Versión On-line* ISSN 1561-3038.
61. **YUSIANO, G.** 2011. Cátedra de Microbiología, Parasitología e Inmunología. Buenos Aires.- Argentina. Revista argentina de microbiología. vol.43 no.3. Versión online.
62. **ZAPATA, F.** 2012. Lo que debemos saber sobre los métodos de sensibilidad a los antifúngico. Medellín.- Colombia. Revista de la facultad de medicina ces. Páginas 1-13.
63. **ZARAGOZA, R.** 2012. Opciones terapéuticas para el tratamiento antifúngico en el paciente crítico. Madrid.- España. Revista Iberoamericana de Micología. Páginas 108–113
64. **ZÁRATE, V.**, et al. 2012. prevalencia, factores de riesgo y mortalidad de los pacientes con Candidemia atendidos en el hospital san juan de dios durante enero 2008 a diciembre 2010. San José.- Costa Rica. Revista clínica de la escuela de medicina UCR. Páginas 1-9
65. **ZULUAGA, A.**, et al. 2010. Sensibilidad a fluconazol y voriconazol de especies de *Candida* aisladas de pacientes provenientes de unidades de cuidados intensivos en Medellín, Colombia. (2001-2007). Madrid.- España. Revista iberoamericana de Micología. Páginas 125-129

# CAPÍTULO VIII

## ANEXOS

### 8.1 ANEXO 1: FLUJO DE LA INVESTIGACIÓN





**8.2 ANEXO 2: CARTA DE AUTORIZACIÓN DE LA UNIDAD, MÉDICA DONDE SE REALIZÓ EL ESTUDIO.**

*2 Enero 2014  
11 pm*



**HOSPITAL DEL DIA  
"DR. EFREN JURADO LOPEZ"  
Departamento DOCENCIA E INVESTIGACION**

Guayaquil, 17-12- 2013

**Sr. Dr.  
CARLOS ESPINEL DE GUILHEM  
Director Técnico  
Hospital del Día.**

*3 UATH  
Dra. Franco*  
*[Signature]*

**Dr. Carlos Espinel De Guilhem, Msc.  
DIRECTOR MEDICO  
HOSPITAL DEL DIA  
IESS DR. EFREN JURADO LOPEZ**

De mis consideraciones:

En respuesta a la solicitud enviada por el LCDO. JAVIER LARA ICAZA en relación a poder realizar en esta institución su proyecto de tesis titulado "cepas de candidans albicans, aisladas en pacientes con Diabetes Miellitus y su resistencia a los anti fúngicos", tengo a bien considerar que el interesado **SI PUEDE** realizar dicha investigación, para lo cual deberá seguir el protocolo adecuado bajo la supervisión correspondiente.

*[Signature]*

**Dra. Consuelo Franco S.  
Coordinadora  
Docencia e Investigación**

Elaborado por:	Dra. Consuelo Franco
Revisado por:	Dra. Consuelo Franco
Aprobado por:	Dra. Consuelo Franco
Fecha:	17-12-2013

**RECIBIDO**

20 DIC 2013

DIRECCION TECNICA  
POR: *[Signature]*

### 8.3 ANEXO 3: CERTIFICACIÓN DEL TÉRMINO DE LA INVESTIGACIÓN EN LA UNIDAD, MÉDICA DONDE SE REALIZÓ EL ESTUDIO.



**INSTITUTO ECUATORIANO DE SEGURIDAD SOCIAL**  
**HOSPITAL DEL DÍA DR. EFREN JURADO LOPEZ**  
**SERVICIO DE LABORATORIO CLÍNICO & ANATOMÍA PATOLÓGICA**

Guayaquil, 02 de Junio del 2014

**SEÑORA, DOCTORA:**  
**ROCIO FRANCO SAA**  
**COORDINADORA DE DOCENCIA**  
**HOSPITAL DEL DÍA "DR. EFRÉN JURADO LÓPEZ"**  
**PRESENTE.-**

Por medio de la presente se certifica que el **Lcdo. Javier Lara Icaza**, portador de la cédula de ciudadanía N° **0924223589**, colaborador de este nosocomio, en el Departamento de Microbiología, ha culminado con éxito, la recolección de los resultados obtenidos de las muestra micológicas en pacientes diabéticos para el proyecto de tesis: **"CEPAS DE *Candida albicans*, AISLADAS EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS Y SU RESISTENCIA A LOS ANTIFÚNGICOS. HOSPITAL DEL DÍA IESS"**. Durante el desarrollo de la misma investigación, se supervisó al postgradista para precautelar el manejo de las Buenas Prácticas de Laboratorio y de los procedimientos propios del Área Microbiológica, los cuales fueron seguidos correctamente.

Particular que informo para los fines pertinentes de su tenor.

Atentamente,

HOSPITAL DEL DÍA DR. EFRÉN JURADO LÓPEZ  
ÁREA DE LABORATORIO  
  
Dra. Sara Camposano Sánchez  
PATOLOGA CLINICA  
Cod. C.I. 0905078113  
Dra. Sara Camposano Sánchez  
Patóloga Clínica  
Miembro del Comité de Control de Calidad

C/C: Lcdo. Javier Lara

#### 8.4 ANEXO 4: CARTA DE ACEPTACIÓN DEL TUTOR DE TESIS

GUAYAQUIL, OCTUBRE DEL 2013

**SEÑORES:**

**UNIDAD DE POSTGRADO, INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO.  
UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL  
Presente.-**

Por este medio le informo que he aceptado asesorar al alumno Javier David Lara Icaza, portador de la cédula de ciudadanía # 0924223589, en calidad de **TUTOR DE TESIS**, inscrito en la escuela de postgrado en la Maestría en Microbiología mención biomédica, para su trabajo escrito profesional titulado: **"CEPAS DE Candida albicans, AISLADAS EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS Y SU RESISTENCIA A LOS ANTIFÚNGICOS. HOSPITAL DEL DÍA IESS"**.

Para que alcance el Título de *Magister en la Especialidad de Microbiología Mención Biomédica*. Igualmente declaro conocer y aceptar el Proyecto de Tesis elaborado por el tesista mencionado.

*Atentamente,*



Firma

**Apellidos y Nombres del Tutor: RAMOS CRUZ ORLANDO BOLÍVAR**  
**C.I. N°:090530988-6**  
**Telf. CELL.0980799953**  
**E-mail: [orlandoramoscruz@hotmail.com](mailto:orlandoramoscruz@hotmail.com)**  
**Dirección: Pedro Pablo Gómez 116 E/Lorenzo de Garicoa**

## 8.5 ANEXO 5: FICHA DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN



**INSTITUTO ECUATORIANO DE SEGURIDAD SOCIAL**

**HOSPITAL DEL DÍA DR. EFRÉN JURADO LÓPEZ**

UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS  
ESCUELA DE MICROBIOLOGÍA AVANZADA

Ficha # 1:

Código:		sexo:	
Historia clínica:		edad:	

Procedencia De La Muestra (Área Donde Fue Remitida)	
Tipo De Muestra:	
Lugar De La Lesión:	
Diagnóstico Anterior:	
Medicación Administrada En El Diagnóstico Anterior	

	CRECIMIENTO 24 HORAS	CRECIMIENTO 48 HORAS	CRECIMIENTO 72 HORAS	CRECIMIENTO 96 HORAS
Cultivo Saburaoud/biggy nickerson				
Cultivo Chromoagar				
<b><u>Germen Posible:</u></b>				
<b>PRUEBA DEL TUBO GERMINAL</b>				
<b><u>HONGO AISLADO E IDENTIFICADO</u></b>				

## 8.6 ANEXO 6: FICHA DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN



**INSTITUTO ECUATORIANO DE SEGURIDAD SOCIAL**

**HOSPITAL DEL DÍA DR. EFRÉN JURADO LÓPEZ**

**UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS  
ESCUELA DE MICROBIOLOGÍA AVANZADA**

Ficha # 2:

Código:		sexo:	
Historia clínica:		edad:	

DIABETICO NO INSULINODEPENDIENTE	
DIABETICO INSULINODEPENDIENTE	

### ENTREVISTAS AL PACIENTE

¿Por Qué No Ha Funcionado El Tratamiento?

¿Tomo Juiciosamente El Medicamento?

¿Ha Mantenido Controlada Diariamente La Glucosa?

### CONDICIONES OBSERVABLES DEL INVESTIGADOR

#### NIVEL DE ESCOLARIDAD

PRIMARIA

SECUNDARIA

SUPERIOR

#### CONDICION HIGIENICA

INSUFICIENTE

BUENO

MUY BUENO

EXCELENTE

#### CONDICION NUTRICIONAL

INSUFICIENTE

BUENO

MUY BUENO

EXCELENTE

#### CONDICIÓN ANÍMICA

INSUFICIENTE

BUENO

MUY BUENO

EXCELENTE

#### CONDICIÓN SOCIO-ECONÓMICA

INSUFICIENTE

BUENO

MUY BUENO

EXCELENTE

**8.7 ANEXO 7: FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS (AUXONOGRAMA).**

#		PRUEBAS QUÍMICAS											RESULTADO	CHROMOAGAR	
		GLUCOSA	MALTOSA	SACAROSA	LACTOSA	GALACTOSA	MELIBIOSA	CELOBIOSA	INOSITOL	XILOSA	RAFINOSA	TRIALOSA			DULCITOL
	GERMEN AISLADO	1-GLU	2-MAL	3-SAC	4-LAC	5-GAL	6-MEL	7-CEL	8-INO	9-XYL	10-RAF	11-TRE	12-DUL		13-CHO
	Candida	1	2	4	1	2	4	1	2	4	1	2	4		
1															
2															
3															
4															
5															
6															
7															
8															
9															
10															
11															
12															
13															
14															
15															
170..															

**8.8 ANEXO 8: FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS (FUNGIGRAMA).**

#		NISTATINA	ANFOTERICINA	FLUCITOSINA	ECONAZOL	KETOCONAZOL	CLOTRIMAZOL	MICONAZOL	FLUCONAZOL	VORICONAZOL	ITRACONAZOL	CONTROL DE CRECIMIENTO
	GERMEN AISLADO	14-NY	15-AMB	16-FCY	17-ECN	18-KCA	19-CLO	20-MIC	21-FLU	22-VOR	23-ITR	24-GROW
	Candida	1,25 ug/ml	2ug/ml	16ug/ml	2ug/ml	0,5 ug/ml	1ug/ml	2ug/ml	64ug/ml	2ug/ml	1ug/ml	
1												
2												
3												
4												
5												
6												
7												
8												
9												
10												
11												
12												
13												
14												
15												
16												
170...												

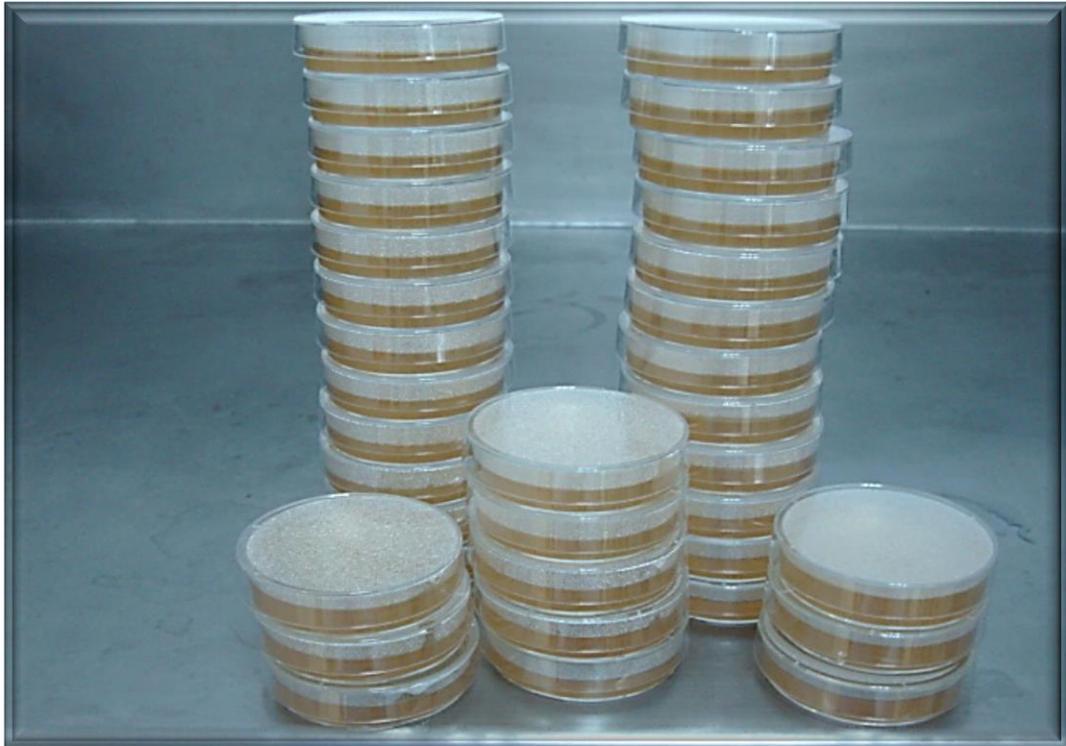
## 8.9 ANEXO 9: IMÁGENES

Foto: J. Lara



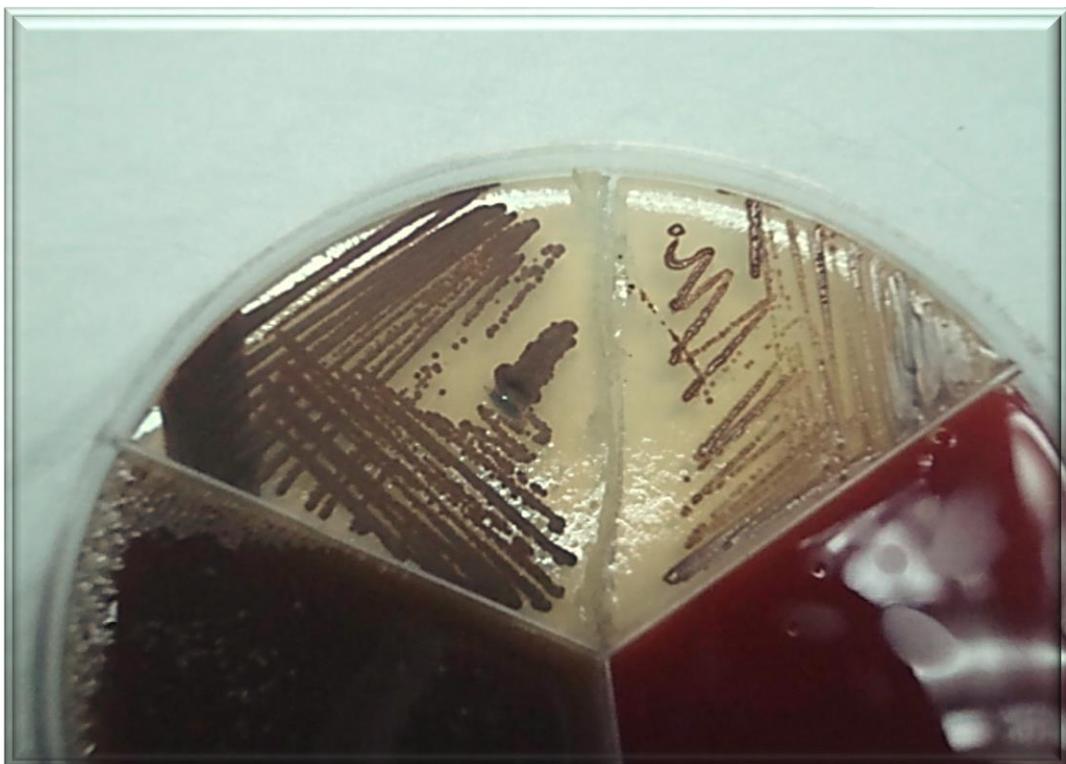
**Fig. 1.- Agar cromogénicos para la identificación del hongo Candida y de sus especies.**

Foto: J. Lara



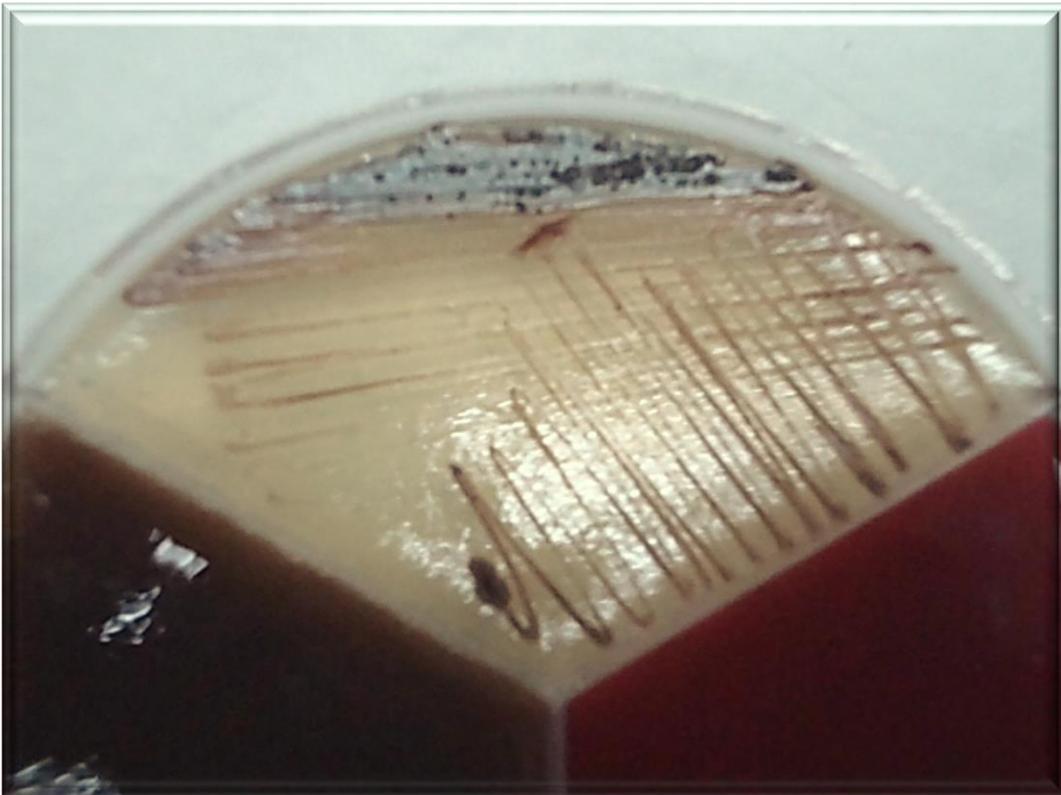
**Fig. 2** agar cromogénicos preparado en caja Petri listo para la identificación del hongo *Candida* y de sus especies.

Foto: J. Lara



**Fig.3.-** Cultivo Primario: Medio de BiGGY Nickerson para levaduras

Foto: J. Lara

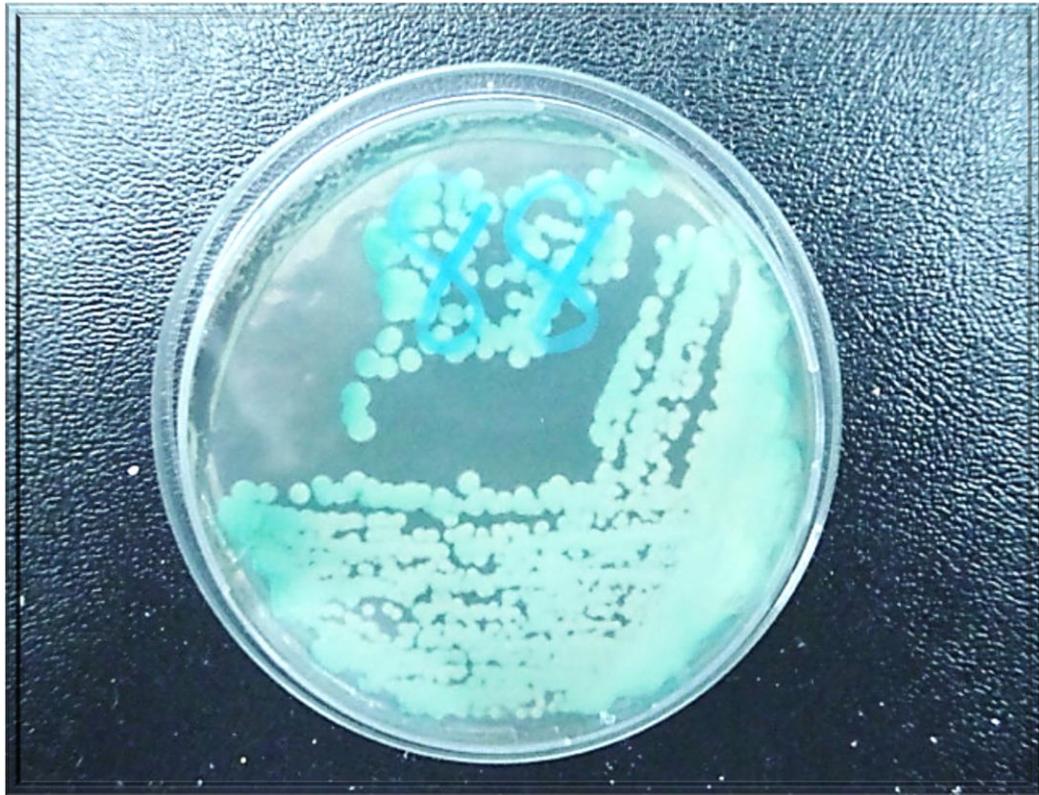


**Fig. 4.- Cultivo Primario: Medio de Biggy Nickerson para levaduras** Foto: J. Lara



**Fig. 5.- Cultivo Primario: Medio de BiGGY Nickerson para levaduras**

Foto: J. Lara



**Fig. 6.-** Colonia de *Candida albicans* recuperada en un medio cromogénicos



Foto: J. Lara

**Fig. 7.-** Colonia de *Candida albicans* recuperada en un medio cromogénicos

Foto: J. Lara



**Fig. 8.- Colonias de *Candida albicans* recuperada en un medio cromogénicos (color verde)**



**Fig. 9.- reactivo comercial para la prueba de auxonograma Foto: J. Lara (confirmación de la especie)**

Foto: J. Lara



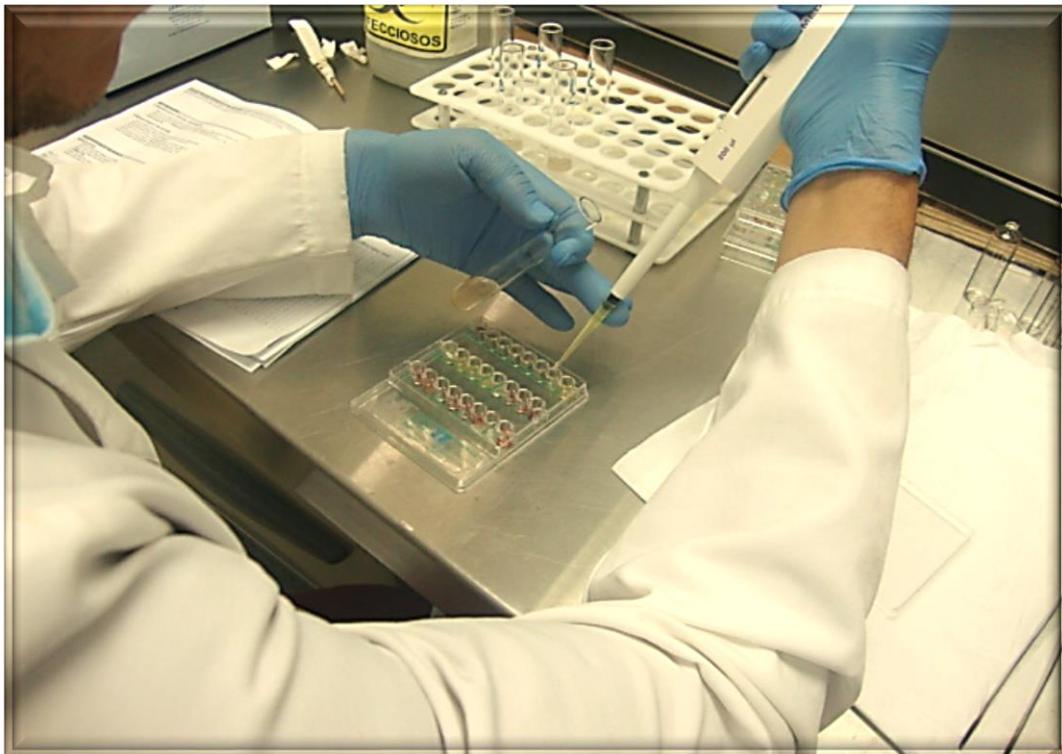
**Fig. 10.- reactivo comercial (PANEL) para la prueba de auxonograma y de sensibilidad para Candida.**



Foto: T. Triana

**Fig. 11.- Procedimiento para la prueba de auxonograma y de sensibilidad de la Candida**

Foto: T. Triana



**Fig. 12.- Procedimiento para la prueba de auxonograma y de sensibilidad de la Candida.**

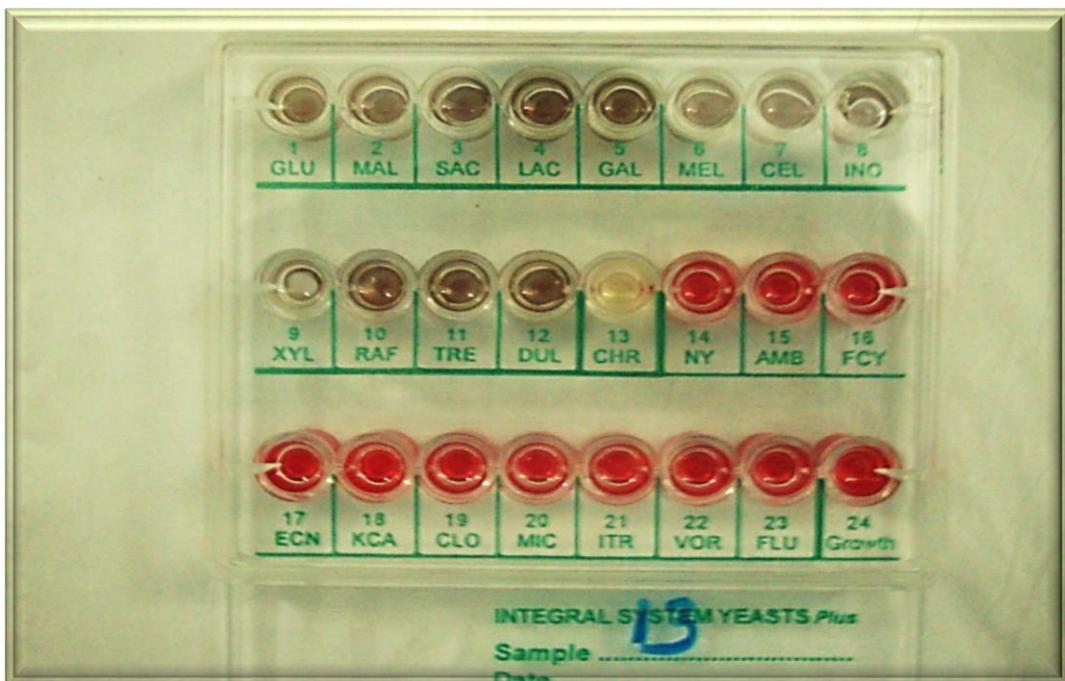


Foto: J. Lara

**Fig. 13.- Panel Inoculado Con La Colonia A Confirmar Y A Su Vez Determinar La Sensibilidad Antimicótica**

Foto: J. Lara



Fig. 14.- Panel Con Diferentes Lecturas En La Determinación Del Hongo Y De La Sensibilidad.



Foto: J. Lara

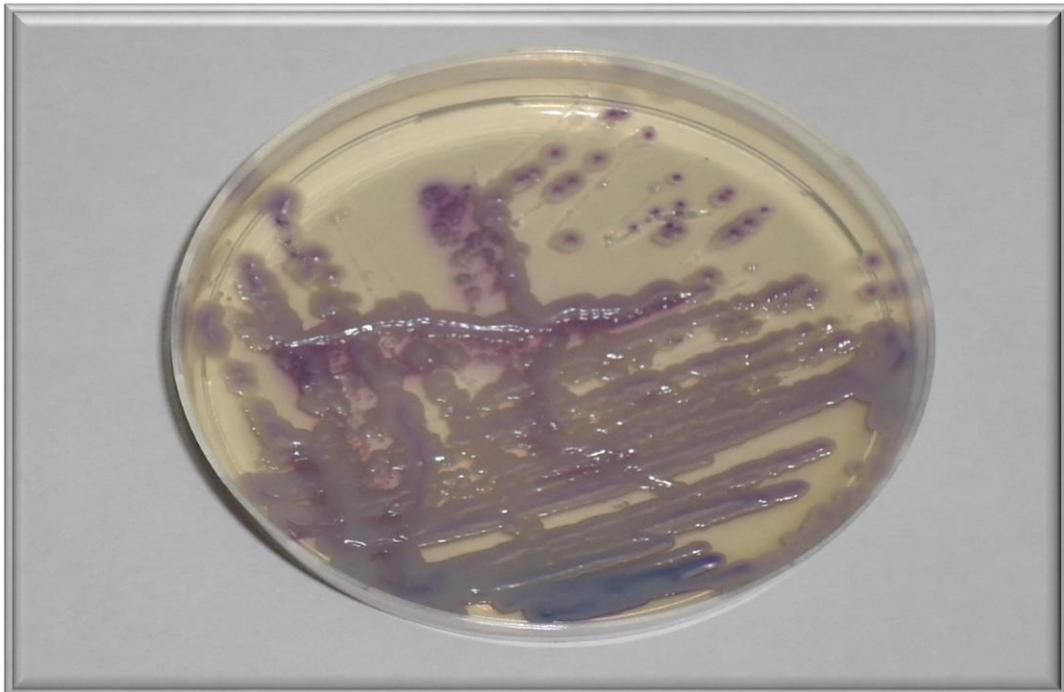
Fig 15.- Panel Listo Para Las Lecturas Del Hongo Y De La Sensibilidad.

Foto: T. Triana



**Fig. 16.- Medios de cultivo (cromoagar) listo para sembrar.**

Foto: J. Lara



**Fig. 17.- Cepas de *Candida glabrata* y *krusei***



Presidencia  
de la República  
del Ecuador



Plan Nacional  
de Ciencia y Tecnología



SENESCYT

SECRETARÍA NACIONAL DE EDUCACIÓN SUPERIOR,  
CIENCIA, TECNOLOGÍA E INNOVACIÓN

## REPOSITORIO NACIONAL EN CIENCIA Y TECNOLOGÍA

### FICHA DE REGISTRO DE TESIS

TÍTULO Y SUBTÍTULO:

**CEPAS DE *Candida albicans*, AISLADAS EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS Y SU RESISTENCIA A LOS ANTIFÚNGICOS. HOSPITAL DEL DÍA IESS**

AUTOR:

Lcdo. Javier Lara Icaza

TUTOR:

Dr. Orlando Ramos Cruz

REVISOR:

Dra. Carmen Mosquera

INSTITUCIÓN: UNIVERSIDAD DE  
GUAYAQUIL

FACULTAD:

Escuela De Graduados De Ciencias Médicas

CARRERA: Microbiología

FECHA DE PUBLICACIÓN: 22/ENERO/2015

No. DE PÁGS: 86 Páginas

ÁREAS TEMÁTICAS: **MICOLOGÍA**

PALABRAS CLAVE: *Candida albicans*; DIABETES MELLITUS; RECIDIVA; ANTIFÚNGICOS; MICROFLORA; ANTIFUNGITEST

RESUMEN: En la presente investigación se determinó y aisló las cepas de *Candida albicans* de muestras a pacientes diabéticos no controlados, con posible recidiva de la infección y se comprobó cualitativamente la inhibición parcial o total a los antifúngicos a través de la prueba de sensibilidad a los antimicóticos administrados. Con una muestra de 170 pacientes diabéticos, seleccionados con criterios de exclusión e inclusión que permitieron obtener los casos más relevantes para el estudio y con métodos estandarizados de recolección, recuperación e identificación, se halló "in vitro" el germen *Candida albicans* y al mismo tiempo se la confrontó con antimicóticos para medir la sensibilidad micológica. El número de cepas confirmadas para *Candida albicans* sumaron 132 con una relación porcentual al 78% en relación al total, comparando que por cada 10 personas diabéticas con infecciones micóticas en el estudio, 8 eran causadas efectivamente por la especie *albicans* y las otras 2, no concordaron con el diagnóstico inicial. A estas mismas cepas se las analizó por el método comercial colorimétrico Integral System Yeasts Plus para comprobar la respectiva sensibilidad revelando que el ketoconazol, el itraconazol y el clotrimazol obtuvieron valores semejantes por debajo del 50% de la sensibilidad óptima, el fluconazol reveló un aumento significativo en los indicadores de resistencia antimicótica del 23% y todos juntos dejaron entrever una progresiva problemática con desafíos a los profesionales de la salud.

No. DE REGISTRO (en base de datos):

No. DE CLASIFICACIÓN:

DIRECCIÓN URL (tesis en la web):

ADJUNTO PDF:

SI

NO

CONTACTO CON AUTOR/ES:

Teléfono: 0981654304

E-mail: lexcorp\_7@hotmail.com

CONTACTO EN LA  
INSTITUCIÓN:

Nombre: SECRETARIA DE LA ESCUELA DE GRADUADOS

Teléfono: 2288086

E-mail: egraduadosug@hotmail.com

**Dirección:** Av. Whymper E7-37 y Alpallana, edificio Delfos, teléfonos (593-2) 2505660/1; y en la Av. 9 de octubre 624 y Carrión, edificio Promete, teléfonos 2569898/9. **Fax: (593 2) 2509054**

