

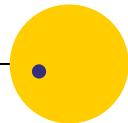
EVALUACIÓN DE LA SENSIBILIDAD ANTIMICOTICA DE LOS TRIAZOLES, TETRAHIDROFURANOSYL -1,2,3-TRIAZOL, EN CINCO ESPECIES DE *CANDIDA* ATCC DE IMPORTANCIA CLÍNICA

CRISTIAN ANDRES PASTRANA GOMEZ

Asesor Interno PhD. CARMEN CECILIA ALMONACID URREGO
Asesor Externo PhD. JULIAN ESTEBAN MUÑOZ



UNIVERSIDAD COLEGIO MAYOR DE CUNDINAMARCA
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
PROGRAMA DE BACTERIOLOGIA Y LABORATORIO CLÍNICO



Bogotá D.C.
Mayo 2018





1 CONCEPTUALIZACIÓN TEÓRICA

Infecciones fúngicas → **LA CANDIDIASIS**

Enfermedades infecciosas causadas por microorganismos.
(1)

Candida albicans es el agente más común.
Candida no albicans ha tenido un incremento en la última década.
(2)

Se ha evidenciado la aparición de cepas resistentes.
(2)

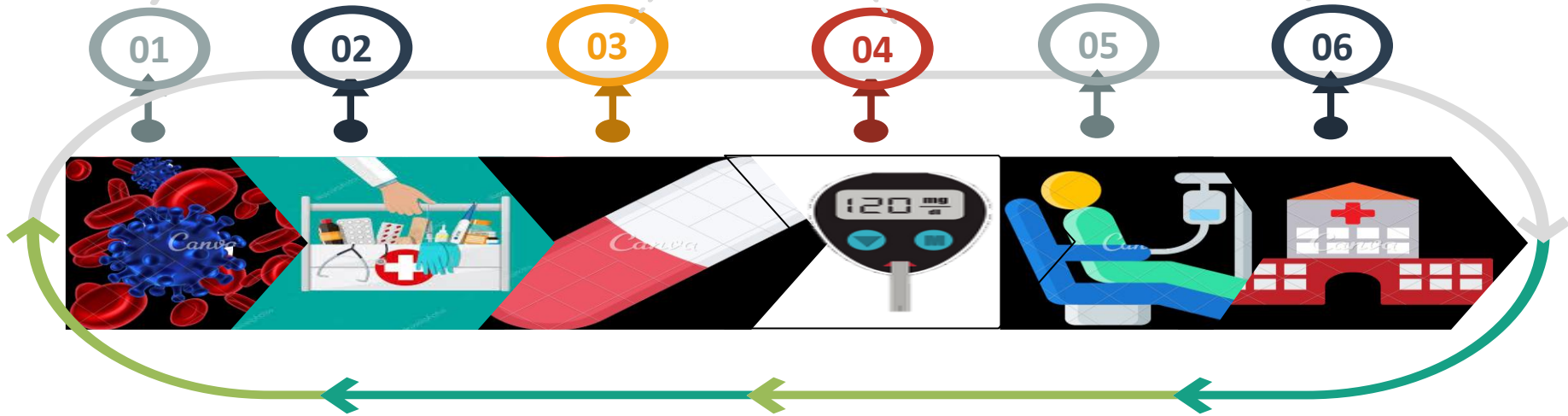
Ha tenido una gran importancia por su alta **morbilidad** y **mortalidad**. (1)

1. Arendrup MC. Epidemiology of invasive candidiasis. *Curr Opin Crit Care*. 2010;16(5):445-52.

2. Falagas ME, Roussos N, Vardakas KZ. Relative frequency of albicans and the various non-albicans *Candida* spp among candidemia isolates from inpatients in various parts of the world: A systematic review. *Int J Infect Dis* [Internet]. 2010;14(11):e954-66.



FACTORES DE RIESGO



01 INMUNODEPRESIÓN

02 DISPOSITIVOS MÉDICOS

03 ANTIBIOTICOS DE AMPLIO ESPECTRO

04 DIABETES

05 QUIMIOTERAPIA

06 UCI



FACTORES DE VIRULENCIA

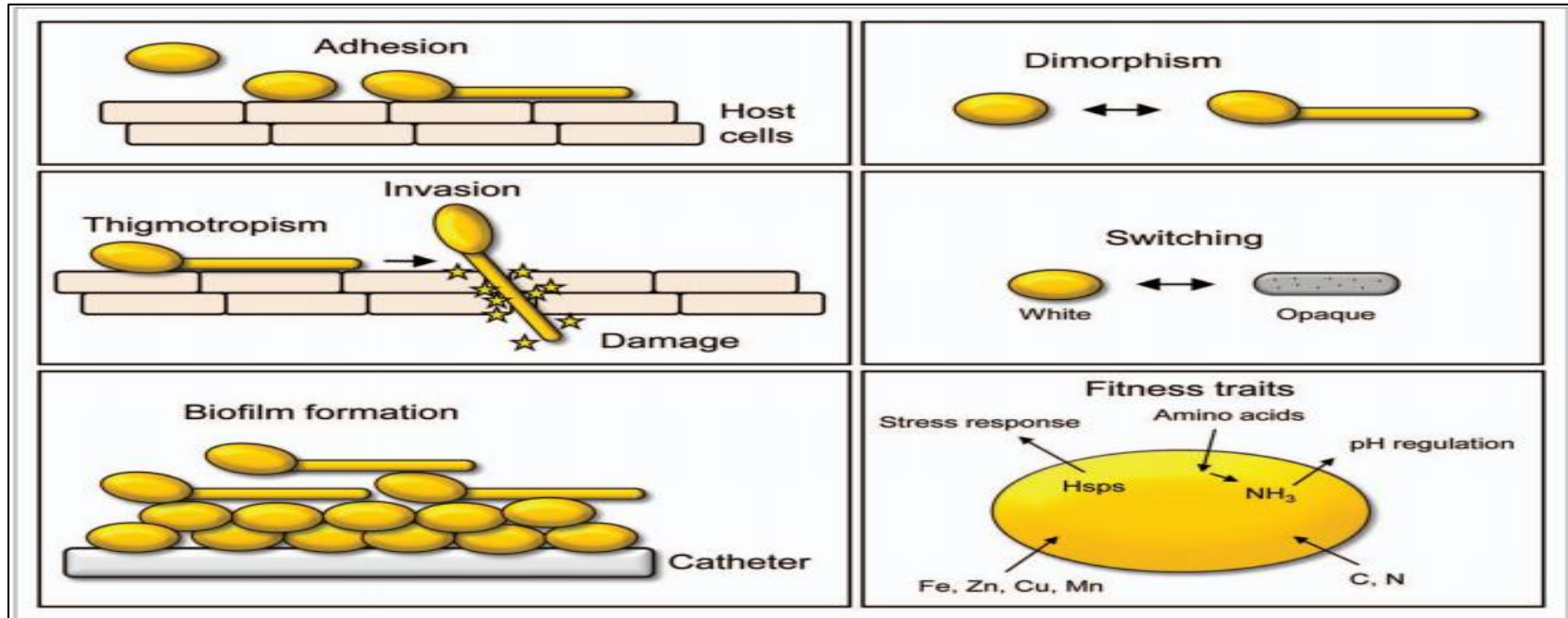


Figura 1. Factores de virulencia de *Candida spp.* (5)



ANTIFÚNGICOS

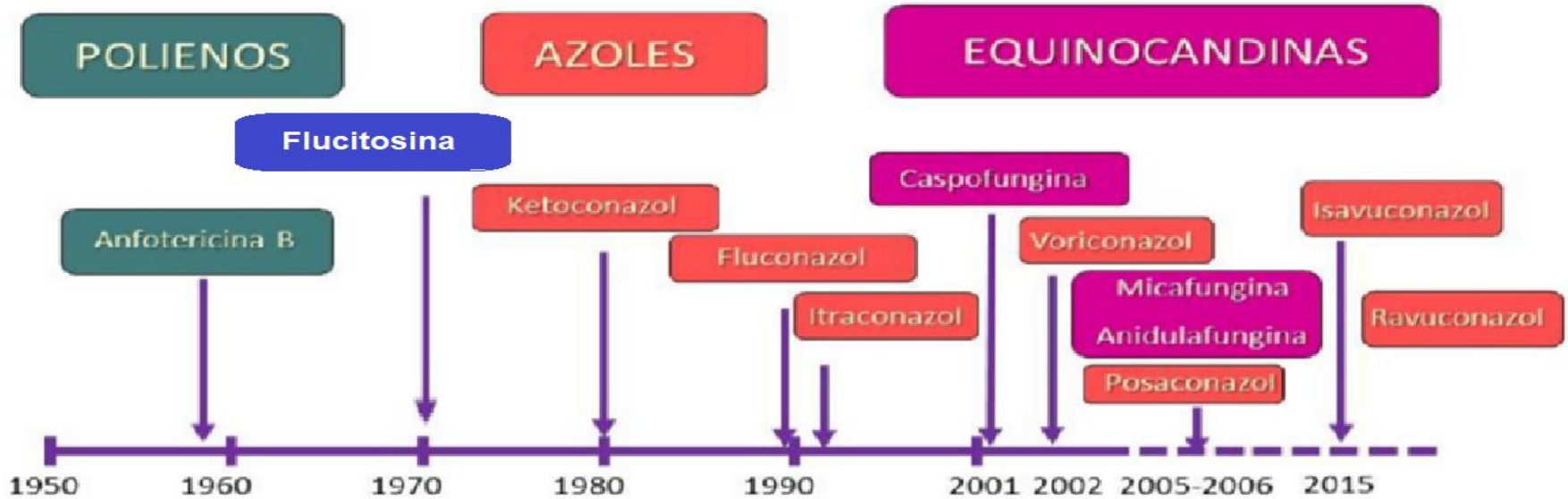


Figura 2. Evolución histórica de los antifúngicos. (3)



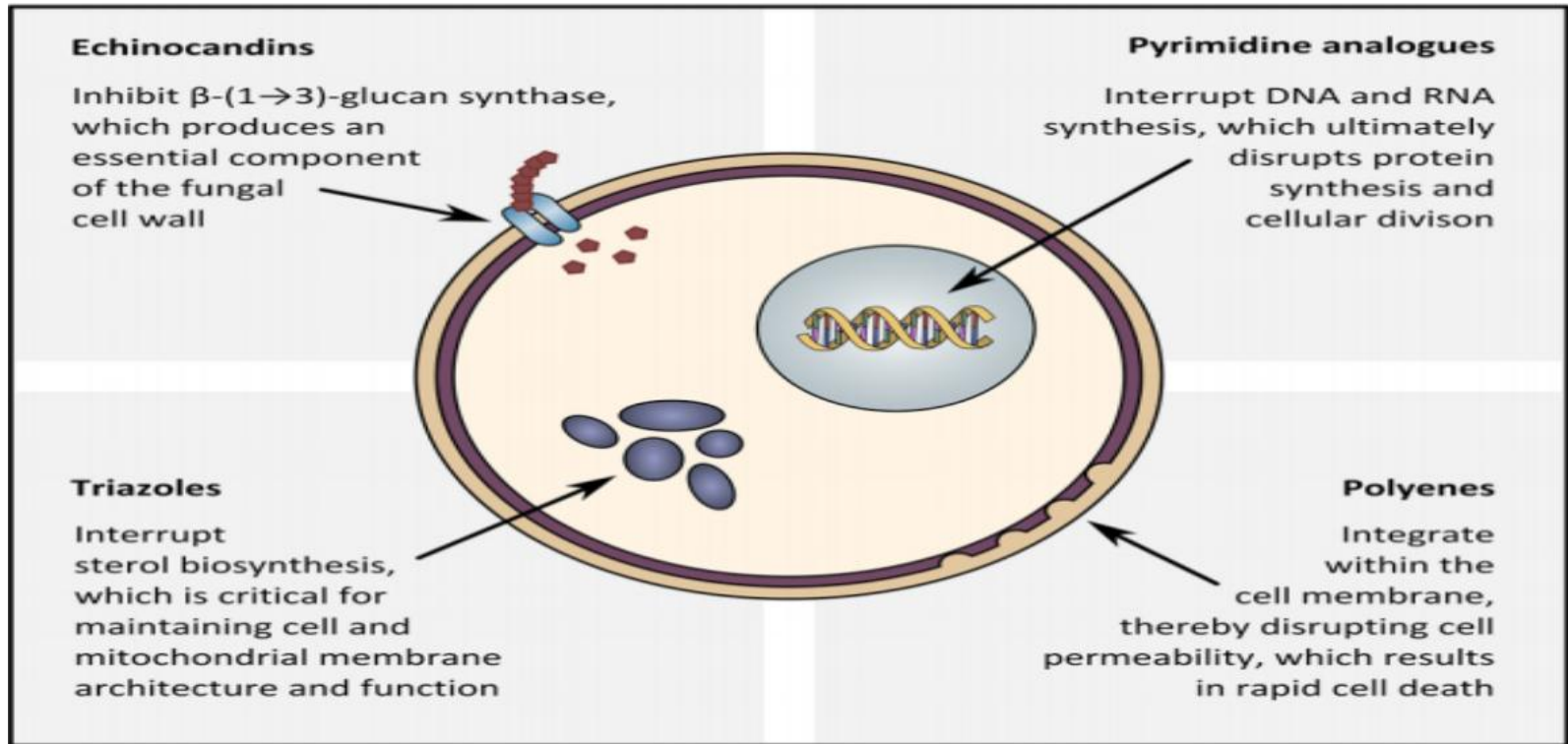


Figura 3. Las cuatro clases más comunes de agentes antifúngicos utilizados en el tratamiento de infecciones fúngicas invasivas y su mecanismo de acción. (4).



EPIDEMIOLOGÍA MUNDIAL

La Candidiasis es causante del **7.45%** de las infecciones microbiológicas

El **25 %** de las micosis superficiales

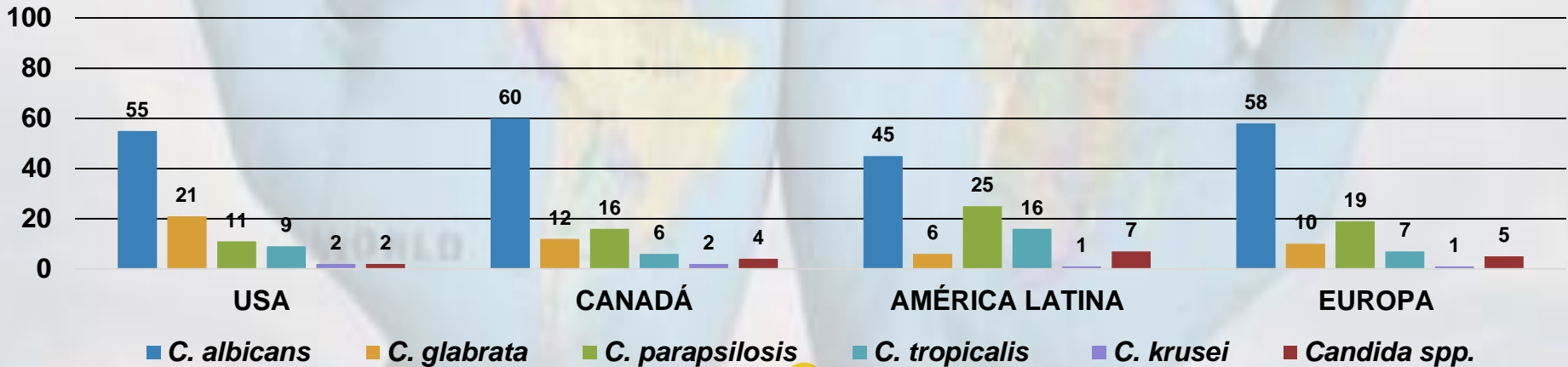
Entre el **75% y 88%** de las infecciones fúngicas nosocomiales

USA

CANADÁ

AMÉRICA LATINA

EUROPA

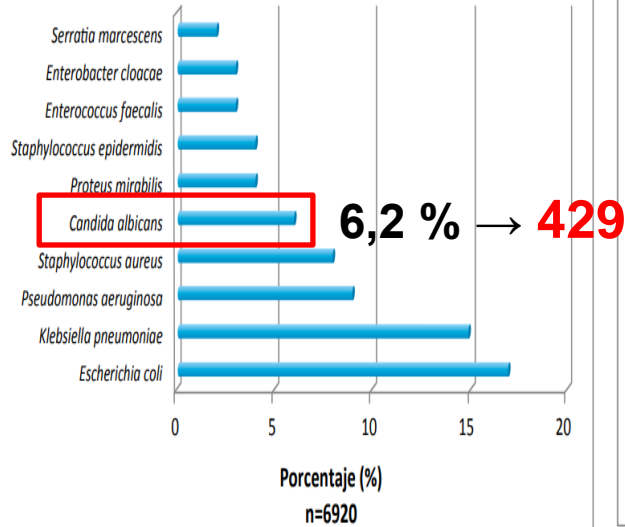




EPIDEMIOLOGÍA EN COLOMBIA

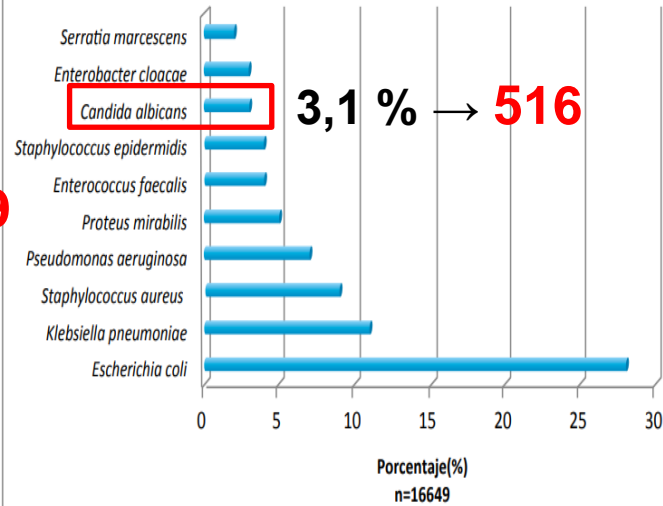


Frecuencia de microorganismos en UCI adultos. Año 2016



Gráfica 1. Frecuencia de microorganismos aislados en UCI. Informe GREBO, 2017. (7)

Frecuencia de microorganismos en Hospitalización adultos. Año 2016



Gráfica 2. Frecuencia de microorganismos aislados en no UCI en adultos. Informe GREBO, 2017. (7)

Tipo de población	Mortalidad (%)
GENERAL	58
SIDA	86
RTPH - OS	32 – 87
LEUCEMIA – LINFOMA	49

GREBO



2

OBJETIVO GENERAL

- Determinar la sensibilidad *in vitro* de cinco cepas de *Candida* ATCC de importancia clínica, frente a cuatro nuevos antifúngicos de la familia de los triazoles.



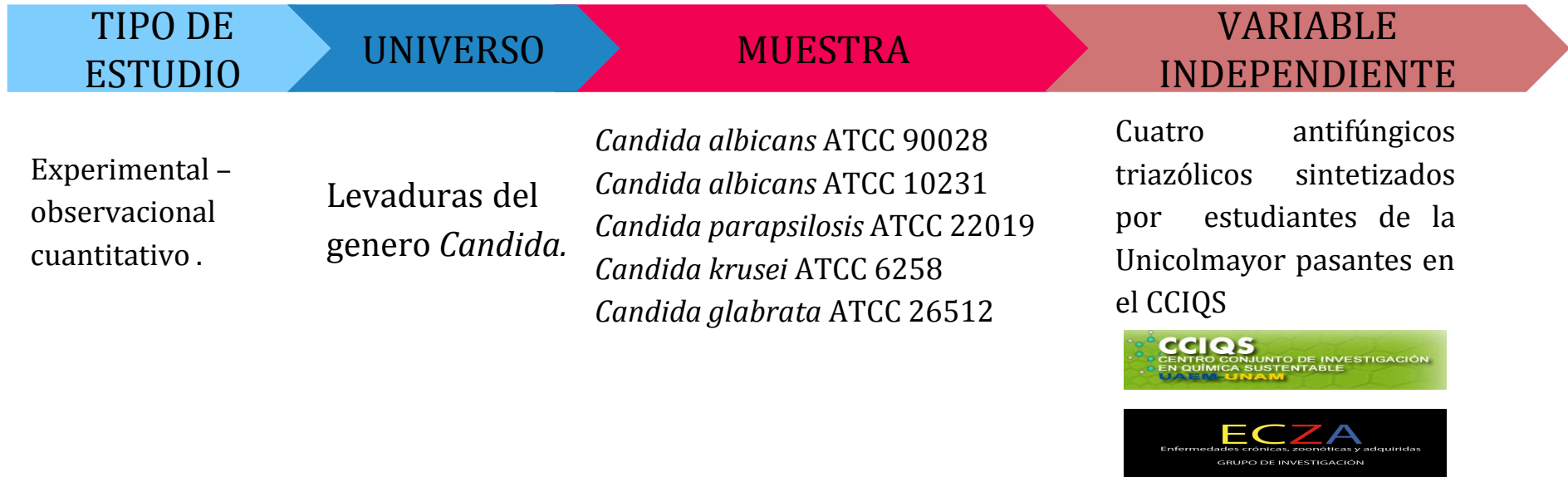
OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Conocer la concentración mínima inhibitoria de cada uno de los compuestos triazólicos frente a las cepas de *Candida* ATCC empleadas.
- Determinar entre las cinco cepas de *Candida* ATCC cual presenta mayor susceptibilidad frente a los cuatro nuevos compuestos triazólicos.
- Comparar los puntos de corte de sensibilidad de los nuevos triazoles con el Fluconazol, antifúngico de elección y distribución comercial para el tratamiento de micosis.
- Determinar los criterios de susceptibilidad de las cinco cepas de *Candida* ATCC frente a los cuatro nuevos compuestos triazólicos.



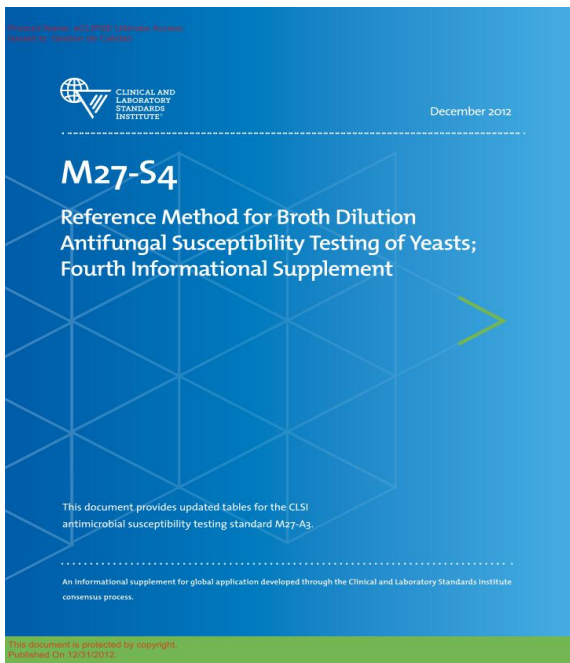


3 DISEÑO METODOLÓGICO



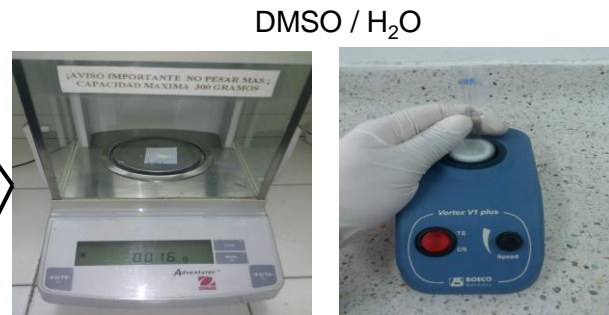
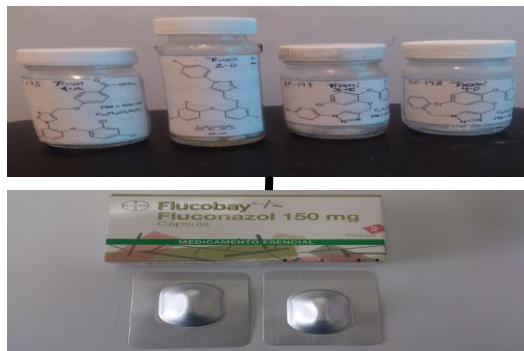


TECNICA Y PROCEDIMIENTO

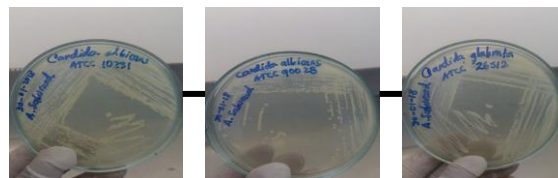


**METODO DE REFERENCIA PARA DILUCIÓN,
ENSAYO DE SUSCEPTIBILIDAD DE
LEVADURAS CON ANTIFÚNGICOS,
M27 - S4 DE 2012, CLSI.**

1



2



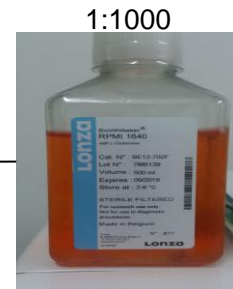
Candida ATCC – Agar Sabouraud



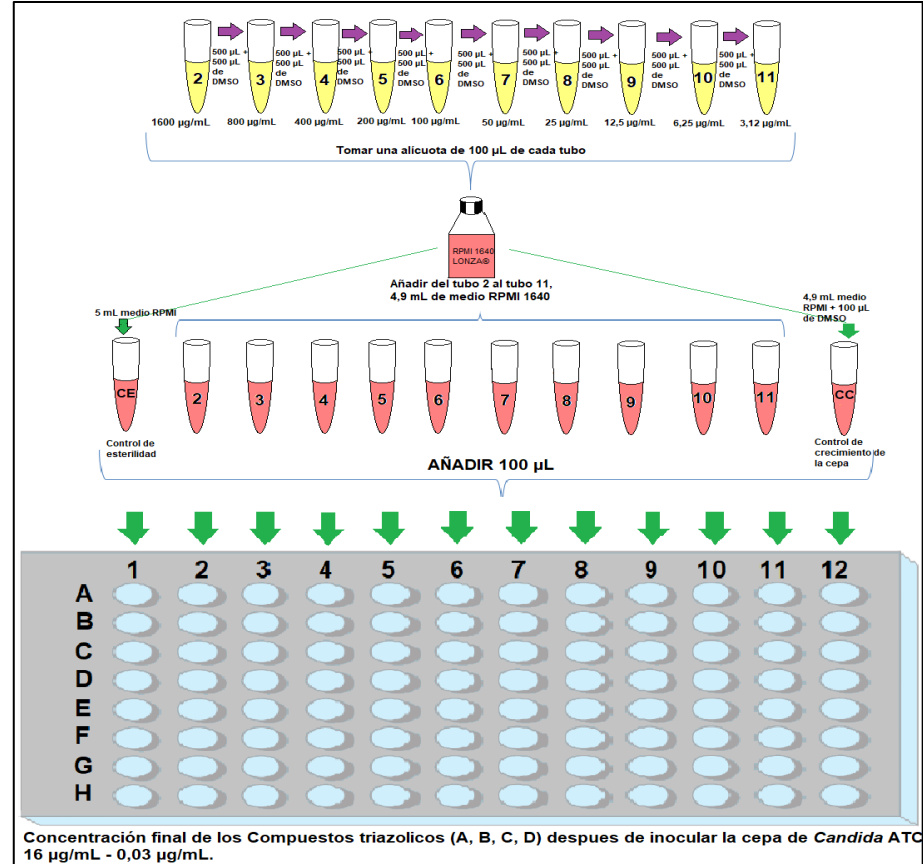
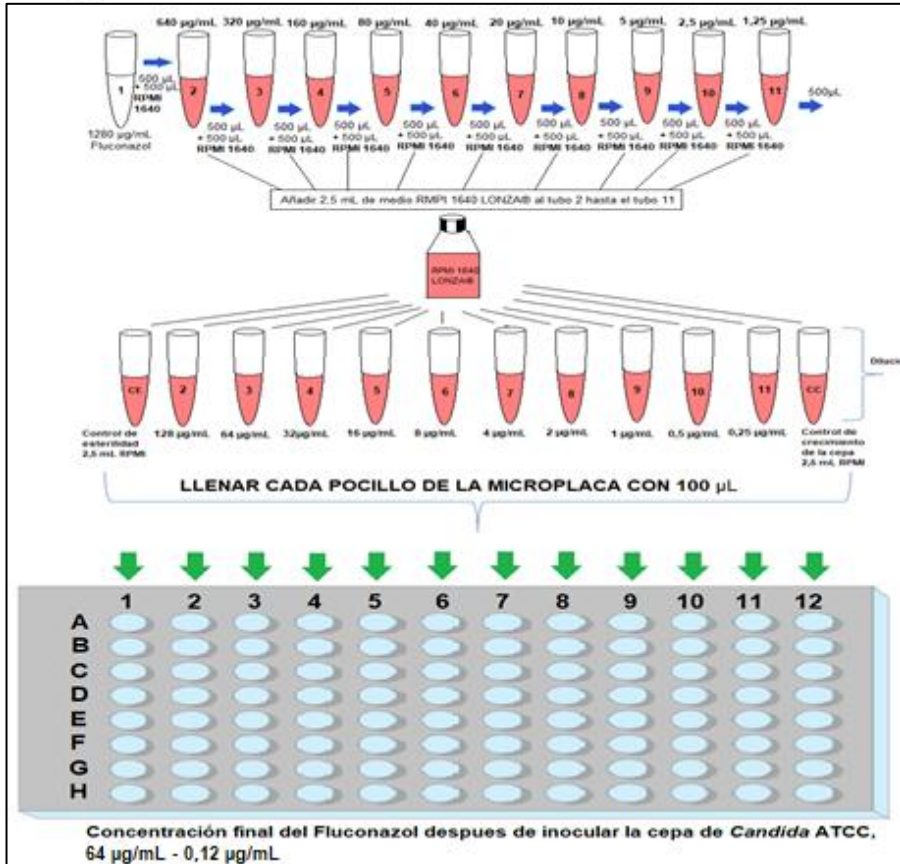
5 colonias
≥ 1 mm
48 horas



$1 \times 10^6 - 5 \times 10^6$ UFC/mL.



$1 \times 10^3 - 5 \times 10^3$ UFC/mL





4

RESULTADOS - DISCUSIÓN

Journal of
Clinical Microbiology

Echinocandin and Triazole Antifungal Susceptibility Profiles for Clinical Opportunistic Yeast and Mold Isolates Collected from 2010 to 2011: Application of New CLSI Clinical Breakpoints and Epidemiological Cutoff Values for Characterization of Geographic and Temporal Trends of Antifungal Resistance

Michael A. Pfaller, Shawn A. Messer, Leah N. Woosley, Ronald N. Jones and Mariana Castanheira
J. Clin. Microbiol. 2013, 51(8):2571. DOI: 10.1128/JCM.00308-13.
Published Ahead of Print 29 May 2013.

Determination of Antifungal Susceptibility Patterns Among the Clinical Isolates of *Candida* Species

Kamiar Zomorodian^{1,2}, Mohammad Javad Rahimi¹, Kayvan Pakshir^{1,2}, Marjan Motamedi¹, Moosa Rahimi Ghiasi¹, Hasanein Rezashah²

¹Departments of Medical Mycology and Parasitology, ²Center of Basic Researches in Infectious Diseases, School of Medicine, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

ORIGINAL ARTICLE



RESULTADOS – DISCUSIÓN

Antifúngico	Cepa ATCC				
	<i>Candida albicans</i> ATCC 10231	<i>Candida albicans</i> ATCC 90028	<i>Candida glabrata</i> ATCC 26512	<i>Candida krusei</i> ATCC 6258	<i>Candida parapsilosis</i> ATCC 22019
Triazol A	0,5 µg/mL	0,5 µg/mL	0,5 µg/mL	2 µg/mL	0,125 µg/mL
Triazol B	8 µg/mL	8 µg/mL	4 µg/mL	16 µg/mL	0,5 µg/mL
Triazol C	0,25 µg/mL	0,125 µg/mL	0,125 µg/mL	1 µg/mL	0,125 µg/mL
Triazol D	2 µg/mL	1 µg/mL	0,25 µg/mL	2 µg/mL	0,25 µg/mL
FLUCONAZOL	16 µg/mL	16 µg/mL	8 µg/mL	0 µg/mL	2 µg/mL

Tabla 4. CMI's de las cepas de *Candida* ATCC frente a los cuatro compuestos triazólicos / Fluconazol.

Fuente: Pastrana Cristian, 2018



RESULTADOS – DISCUSIÓN

Antifúngico \ Cepa ATCC	<i>Candida albicans</i> ATCC 10231		<i>Candida glabrata</i> ATCC 26512	<i>Candida krusei</i> ATCC 6258	<i>Candida parapsilosis</i> ATCC 22019
	<i>Candida albicans</i> ATCC 10231	<i>Candida albicans</i> ATCC 90028	<i>Candida glabrata</i> ATCC 26512	<i>Candida krusei</i> ATCC 6258	<i>Candida parapsilosis</i> ATCC 22019
Triazol A	0,5 µg/mL	0,5 µg/mL	0,5 µg/mL	2 µg/mL	0,125 µg/mL
Triazol B	8 µg/mL	8 µg/mL	4 µg/mL	16 µg/mL	0,5 µg/mL
Triazol C	0,25 µg/mL	0,125 µg/mL	0,125 µg/mL	1 µg/mL	0,125 µg/mL
Triazol D	2 µg/mL	1 µg/mL	0,25 µg/mL	2 µg/mL	0,25 µg/mL
FLUCONAZOL	16 µg/mL	16 µg/mL	8 µg/mL	0 µg/mL	2 µg/mL

Tabla 4. CMI's de las cepas de *Candida* ATCC frente a los cuatro compuestos triazólicos / Fluconazol.

Fuente: Pastrana Cristian, 2018



RESULTADOS – DISCUSIÓN

Antifúngico	Cepa ATCC				
	<i>Candida albicans</i> ATCC 10231	<i>Candida albicans</i> ATCC 90028	<i>Candida glabrata</i> ATCC 26512	<i>Candida krusei</i> ATCC 6258	<i>Candida parapsilosis</i> ATCC 22019
Triazol A	0,5 µg/mL	0,5 µg/mL	0,5 µg/mL	2 µg/mL	0,125 µg/mL
Triazol B	8 µg/mL	8 µg/mL	4 µg/mL	16 µg/mL	0,5 µg/mL
Triazol C	0,25 µg/mL	0,125 µg/mL	0,125 µg/mL	1 µg/mL	0,125 µg/mL
Triazol D	2 µg/mL	1 µg/mL	0,25 µg/mL	2 µg/mL	0,25 µg/mL
FLUCONAZOL	16 µg/mL	16 µg/mL	8 µg/mL	0 µg/mL	2 µg/mL

Tabla 4. CMI's de las cepas de *Candida* ATCC frente a los cuatro compuestos triazólicos / Fluconazol.

Fuente: Pastrana Cristian, 2018



RESULTADOS – DISCUSIÓN

Antifúngico	Cepa ATCC				
	<i>Candida albicans</i> ATCC 10231	<i>Candida albicans</i> ATCC 90028	<i>Candida glabrata</i> ATCC 26512	<i>Candida krusei</i> ATCC 6258	<i>Candida parapsilosis</i> ATCC 22019
Triazol A	0,5 µg/mL	0,5 µg/mL	0,5 µg/mL	2 µg/mL	0,125 µg/mL
Triazol B	8 µg/mL	8 µg/mL	4 µg/mL	16 µg/mL	0,5 µg/mL
Triazol C	0,25 µg/mL	0,125 µg/mL	0,125 µg/mL	1 µg/mL	0,125 µg/mL
Triazol D	2 µg/mL	1 µg/mL	0,25 µg/mL	2 µg/mL	0,25 µg/mL
FLUCONAZOL	16 µg/mL	16 µg/mL	8 µg/mL	0 µg/mL	2 µg/mL

Tabla 4. CMI's de las cepas de *Candida* ATCC frente a los cuatro compuestos triazólicos / Fluconazol.

Fuente: Pastrana Cristian, 2018



RESULTADOS – D



Antifúngico \ Cepa ATCC	<i>Candida albicans</i> ATCC 10231	<i>Candida albicans</i> ATCC 90028	<i>Candida</i> ATCC 2		
	Triazol A	0,5 µg/mL	0,5 µg/mL	0,5 µg/mL	2 µg/mL
Triazol B	8 µg/mL	8 µg/mL	4 µg/mL	16 µg/mL	0,5 µg/mL
Triazol C	0,25 µg/mL	0,125 µg/mL	0,125 µg/mL	1 µg/mL	0,125 µg/mL
Triazol D	2 µg/mL	1 µg/mL	0,25 µg/mL	2 µg/mL	0,25 µg/mL
FLUCONAZOL	16 µg/mL	16 µg/mL	8 µg/mL	0 µg/mL	2 µg/mL

Design, synthesis, and *in vitro* evaluation of novel antifungal triazoles



Fei Xie^{a,d}, Tingjunhong Ni^{a,d}, Jing Zhao^{b,d}, Lei Pang^b, Ran Li^a, Zhan Cai^a, Zichao Ding^a, Ting Wang^a, Shichong Yu^a, Yongsheng Jin^a, Dazhi Zhang^{a,*}, Yuanying Jiang^{c,*}

^aDepartment of Organic Chemistry, School of Pharmacy, Second Military Medical University, 325 Guohe Road, Shanghai 200433, China

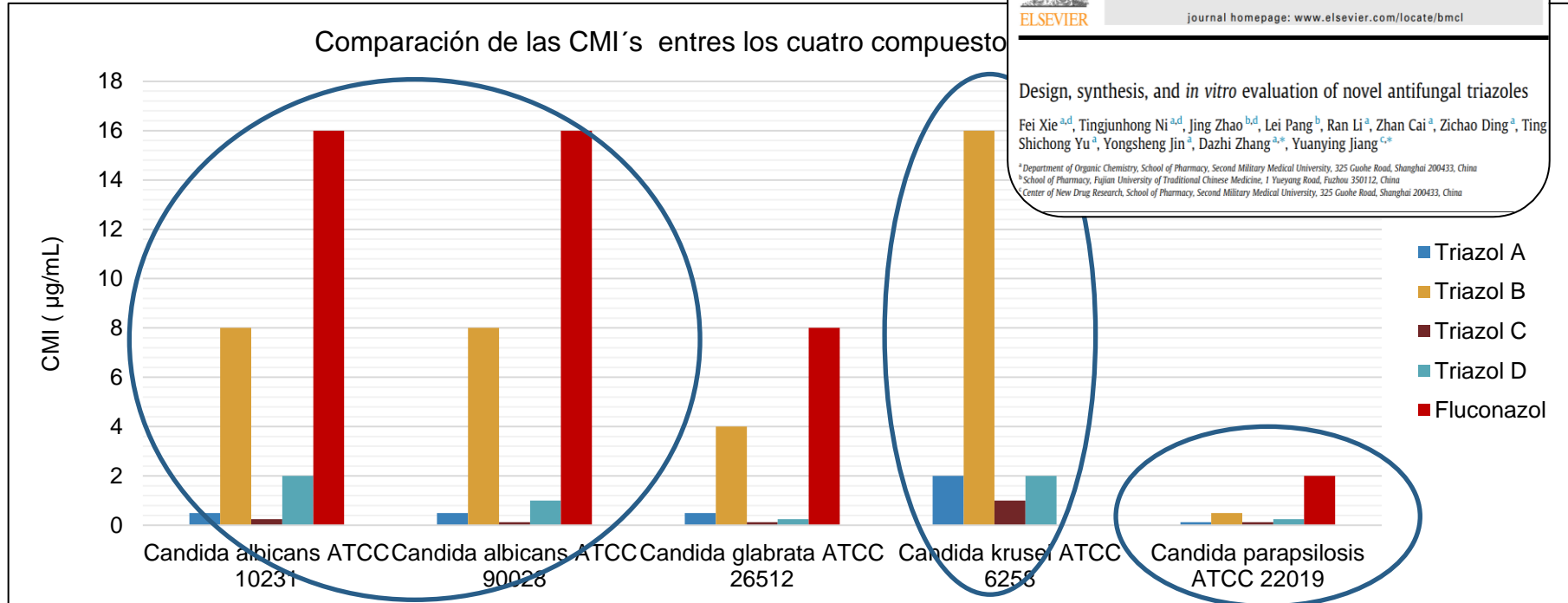
^bSchool of Pharmacy, Fujian University of Traditional Chinese Medicine, 1 Yueyang Road, Fuzhou 350112, China

^cCenter of New Drug Research, School of Pharmacy, Second Military Medical University, 325 Guohe Road, Shanghai 200433, China

Tabla 4. CMI's de las cepas de *Candida* ATCC frente a los cuatro compuestos triazólicos / Fluconazol.

Fuente: Pastrana Cristian, 2018

RESULTADOS - DIS



Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 27 (2017) 2171–2173

Contents lists available at ScienceDirect

Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters

journal homepage: www.elsevier.com/locate/bmcl

Design, synthesis, and *in vitro* evaluation of novel antifungal triazoles

Fei Xie ^{a,d}, Tingjunhong Ni ^{a,d}, Jing Zhao ^{b,d}, Lei Pang ^b, Ran Li ^a, Zhan Cai ^a, Zichao Ding ^a, Ting Shichong Yu ^a, Yongsheng Jin ^a, Dazhi Zhang ^{a,*}, Yuanying Jiang ^{c,*}

^a Department of Organic Chemistry, School of Pharmacy, Second Military Medical University, 325 Guohe Road, Shanghai 200433, China
^b School of Pharmacy, Fujian University of Traditional Chinese Medicine, 1 Yueyang Road, Fuzhou 350112, China
^c Center of New Drug Research, School of Pharmacy, Second Military Medical University, 325 Guohe Road, Shanghai 200433, China

Gráfica 4. Comparación de las CMI's entre los cuatro compuestos triazolicos y el Fluconazol.

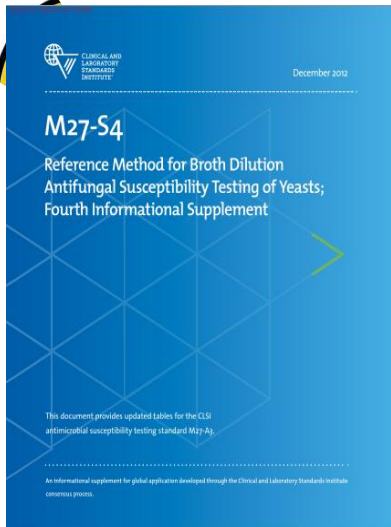
Fuente: Pastrana Cristian, 2018.



Especies	Agentes antifúngicos	Rango de CMI ($\mu\text{g/mL}$)		
		S	SDD	R
<i>Candida albicans</i> ATCC 90028	TRIAZOL A	$\leq 0,5$	1	≥ 2
	TRIAZOL B	≤ 8	16	≥ 32
	TRIAZOL C	$\leq 0,125$	0,25 - 0,5	≥ 1
	TRIAZOL D	≤ 1	2	≥ 4
<i>Candida albicans</i> ATCC 10231	TRIAZOL A	$\leq 0,5$	1	≥ 2
	TRIAZOL B	≤ 8	16	≥ 32
	TRIAZOL C	$\leq 0,25$	0,5 - 1	≥ 2
	TRIAZOL D	≤ 2	4	≥ 8
<i>Candida glabrata</i> ATCC 26512	TRIAZOL A	$\leq 0,5$	1. - 2	≥ 4
	TRIAZOL B	≤ 4	8	≥ 16
	TRIAZOL C	$\leq 0,125$	0,25 - 1	≥ 2
	TRIAZOL D	≤ 1	2	≥ 4
<i>Candida krusei</i> ATCC 6258	TRIAZOL A	≤ 2	4	≥ 8
	TRIAZOL B	≤ 16	32	≥ 64
	TRIAZOL C	≤ 1	2	≥ 4
	TRIAZOL D	≤ 2	4	≥ 8
<i>Candida parapsilosis</i> ATCC 22019	TRIAZOL A	$\leq 0,125$	0,25 - 0,5	≥ 1
	TRIAZOL B	$\leq 0,5$	1	≥ 2
	TRIAZOL C	$\leq 0,125$	0,25 - 0,5	≥ 1
	TRIAZOL D	$\leq 0,25$	0,5 - 1	≥ 2

Tabla 5. Criterios de susceptibilidad de las cepas de *Candida* ATCC frente a los cuatro compuestos triazólicos.

Fuente: Pastrana Cristian, 2018.



Especies	Agentes antifúngicos	Rango de CMI (µg/mL)		
		S	SDD	R
<i>Candida albicans</i> ATCC 90028	TRIAZOL A	≤ 0,5	1	≥ 2
	TRIAZOL B	≤ 8	16	≥ 32
	TRIAZOL C	≤ 0,125	0,25 - 0,5	≥ 1
	TRIAZOL D	≤ 1	2	≥ 4
<i>Candida glabrata</i> ATCC 10231	TRIAZOL A	≤ 0,5	1	≥ 2
	TRIAZOL B	≤ 8	16	≥ 32
	TRIAZOL C	≤ 0,25	0,5 - 1	≥ 2
	TRIAZOL D	≤ 2	4	≥ 8
<i>Candida parapsilosis</i> ATCC 26512	TRIAZOL A	≤ 0,5	1 - 2	≥ 4
	TRIAZOL B	≤ 4	8	≥ 16
	TRIAZOL C	≤ 0,125	0,25 - 1	≥ 2
	TRIAZOL D	≤ 1	2	≥ 4
<i>Candida krusei</i> ATCC 6258	TRIAZOL A	≤ 2	4	≥ 8
	TRIAZOL B	≤ 16	32	≥ 64
	TRIAZOL C	≤ 1	2	≥ 4
	TRIAZOL D	≤ 2	4	≥ 8
<i>Candida parapsilosis</i> ATCC 22019	TRIAZOL A	≤ 0,125	0,25 - 0,5	≥ 1
	TRIAZOL B	≤ 0,5	1	≥ 2
	TRIAZOL C	≤ 0,125	0,25 - 0,5	≥ 1
	TRIAZOL D	≤ 0,25	0,5 - 1	≥ 2

Tabla 5. Criterios de susceptibilidad de las cepas de *Candida* ATCC frente a los cuatro compuestos triazólicos.
Fuente: Pastrana Cristian, 2018.



Especies	Agentes antifúngicos	Rango de CMI (µg/mL)		
		S	SDD	R
<i>Candida albicans</i> ATCC 90028	TRIAZOL A	≤ 0,5	1	≥ 2
	TRIAZOL B	≤ 8	16	≥ 32
	TRIAZOL C	≤ 0,125	0,25 - 0,5	≥ 1
	TRIAZOL D	≤ 1	2	≥ 4
<i>Candida albicans</i> ATCC 10231	TRIAZOL A	≤ 0,5	1	≥ 2
	TRIAZOL B	≤ 8	16	≥ 32
	TRIAZOL C	≤ 0,25	0,5 - 1	≥ 2
	TRIAZOL D	≤ 2	4	≥ 8
<i>Candida glabrata</i> ATCC 26512	TRIAZOL A	≤ 0,5	1. - 2	≥ 4
	TRIAZOL B	≤ 4	8	≥ 16
<i>Candida guilliermondii</i> ATCC 20913	TRIAZOL A	≤ 0,125	0,25 - 1	≥ 2
	TRIAZOL B	≤ 1	2	≥ 4
	TRIAZOL C	≤ 2	4	≥ 8
	TRIAZOL D	≤ 16	32	≥ 64

Rev Biomed 2016; 27:127-136

Revisión

Mecanismos de resistencia antifúngica de los azoles en *Candida albicans*. Una revisión

Karina López-Ávila ¹, Karla R. Dzul-Rosado ¹, César Lugo-Caballero ¹, Juan J. Arias-León ², Jorge E. Zavala-Castro ¹

¹ Laboratorio de Enfermedades Emergentes y Re-emergentes, Centro de Investigaciones Regionales "Dr. Hideyo Noguchi", Universidad Autónoma de Yucatán. ² Unidad Interinstitucional de Investigación y epidemiológica, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Yucatán

Resistencia *in vitro* al fluconazol e itraconazol en aislamientos clínicos de *Candida* spp y *Cryptococcus neoformans*

Alfonso-Javier Carrillo Muñoz¹, Cristina Tur¹, Dolors Estivill¹, Lourdes Montsant¹, Anna Carceller¹, Juan-Manuel Hernández-Molina², Josep M. Torres-Rodríguez¹

¹Laboratori de Microbiologia, Institut Municipal d'Investigació Mèdica (IMIM), Barcelona y ²Laboratorio de Microbiología, Hospital de La Inmaculada, Huerfano de Vera, Almería, España

Tabla 5. Criterios de susceptibilidad de las cepas de *Candida*

Fuente: Pastrana Cr



Especies	Agentes antifúngicos	Rango de CMI (µg/mL)		
		S	SDD	R
<i>Candida albicans</i> ATCC 90028	TRIAZOL A	≤ 0,5	1	≥ 2
	TRIAZOL B	≤ 8	16	≥ 32
	TRIAZOL C	≤ 0,125	0,25 - 0,5	≥ 1
	TRIAZOL D	≤ 1	2	≥ 4
<i>Candida albicans</i> ATCC 10231	TRIAZOL A	≤ 0,5	1	≥ 2
	TRIAZOL B	≤ 8	16	≥ 32
	TRIAZOL C	≤ 0,25	0,5 - 1	≥ 2
	TRIAZOL D	≤ 2	4	≥ 8
	TRIAZOL A	≤ 0,5	1. - 2	≥ 4
	TRIAZOL B	≤ 4	8	≥ 16
		≤ 0,125	0,25 - 1	≥ 2
		≤ 1	2	≥ 4
		≤ 2	4	≥ 8
		≤ 16	32	≥ 64
		≤ 1	2	≥ 4
		≤ 2	4	≥ 8
		≤ 0,125	0,25 - 0,5	≥ 1
		≤ 0,5	1	≥ 2
		≤ 0,125	0,25 - 0,5	≥ 1
	TRIAZOL D	≤ 0,25	0,5 - 1	≥ 2

Rev Iberoam Micol. 2014;31(1):42-48



Revista Iberoamericana
de Micología

www.elsevier.es/reviberoammicol



Mycologic Forum

Epidemiology of candidaemia and invasive candidiasis.
A changing face

Guillermo Quindós

Departamento de Inmunología, Microbiología y Parasitología, UF111/25 (Microbios y Salud), Facultad de Medicina y Odontología,
Universidad del País Vasco/Euskal Herriko Unibertsitatea, Bilbao, Spain



Tabla 5. Criterios de susceptibilidad de las cepas de *Candida* ATCC frente a los cuatro compuestos triazólicos.

Fuente: Pastrana Cristian, 2018.



Especies	Agentes antifúngicos	Rango de CMI (µg/mL)		
		S	SDD	R
<i>Candida albicans</i> ATCC 90028	TRIAZOL A	≤ 0,5	1	≥ 2
	TRIAZOL B	≤ 8	16	≥ 32
	TRIAZOL C	≤ 0,125	0,25 - 0,5	≥ 1
	TRIAZOL D	≤ 1	2	≥ 4
<i>Candida albicans</i> ATCC 10231	TRIAZOL A	≤ 0,5	1	≥ 2
	TRIAZOL B	≤ 8	16	≥ 32
	TRIAZOL C	≤ 0,25	0,5 - 1	≥ 2
	TRIAZOL D	≤ 2	4	≥ 8
<i>Candida parapsilosis</i> ATCC 22019	TRIAZOL A	≤ 0,5	1 - 2	≥ 4
	TRIAZOL B	≤ 4	8	≥ 16
	TRIAZOL C	≤ 0,125	0,25 - 1	≥ 2
	TRIAZOL D	≤ 1	2	≥ 4
<i>Candida parapsilosis</i> ATCC 22019	TRIAZOL A	≤ 2	4	≥ 8
	TRIAZOL B	≤ 16	32	≥ 64
	TRIAZOL C	≤ 1	2	≥ 4
	TRIAZOL D	≤ 2	4	≥ 8
<i>Candida parapsilosis</i> ATCC 22019	TRIAZOL A	≤ 0,125	0,25 - 0,5	≥ 1
	TRIAZOL B	≤ 0,5	1	≥ 2
	TRIAZOL C	≤ 0,125	0,25 - 0,5	≥ 1
<i>Candida parapsilosis</i> ATCC 22019	TRIAZOL C	≤ 0,125	0,25 - 0,5	≥ 1
	TRIAZOL D	≤ 0,25	0,5 - 1	≥ 2

Bioorganic & Medicinal Chemistry 20 (2012) 5678–5698

Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

Bioorganic & Medicinal Chemistry

journal homepage: www.elsevier.com/locate/bmc



ELSEVIER

Review

The biology and chemistry of antifungal agents: A review

Muthu K Kathiravan^{a,*}, Amol B Salake^b, Aparna S Chothe^b, Prashik B Dudhe^a, Rahul P Watode^a, Maheshwar S Mukta^a, Sandeep Gadhwe^a

^a Sinhgad College of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Chemistry, Vadgaon(Bk), Pune 410041, India

^b SSSMS College of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Chemistry, Kennedy Road, Near RTO, Shivajinagar, Pune 411001, India

Tabla 5. Criterios de susceptibilidad de las cepas de *Candida* ATCC frente a los cuatro compuestos triazólicos.

Fuente: Pastrana Cristian, 2018.



5

CONCLUSIONES

En comparación con el Fluconazol, los cuatro compuestos triazólicos (A, B, C, D), presentaron una sensibilidad *in vitro* más efectiva y puntos de corte de sensibilidad más bajos, por lo tanto son una mejor opción terapéutica.

Candida parapsilosis ATCC 22019 fue la cepa que presentó mejor susceptibilidad frente a los compuestos triazólicos A, B, C, D, con CMI's más bajas ante las demás cepas de *Candida* ATCC.



El compuesto triazólico C, fue el triazol que mejor presento actividad antimicótica *in vitro* frente a las cinco cepas de *Candida* ATCC.

La técnica microdilución en microplaca establecido por la CLSI documento M27-S4 para evaluar la susceptibilidad *in vitro* en medio RPMI 1640 de levaduras frente a antifúngicos, demostró ser un método eficaz para la determinación de la sensibilidad *in vitro* de los cuatro compuestos triazólicos, representado una gran importancia en el área de la salud, por el desarrollo de nuevas alternativas farmacológicas para el tratamiento de enfermedades micóticas especialmente por *Candida spp.* ya que es la levadura más aislada en los casos clínicos y así disminuir la tasa de incidencia por infecciones micóticas.





6

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca por brindarme todos los recursos académicos, por medio del cuerpo de profesores donde me enseñaron el camino de la investigación.

A la profesora PhD. Carmen Cecilia Almonacid Urrego que es hoy día nuestra decana de la Facultad de Ciencias de la Salud del programa de Bacteriología y Laboratorio Clínico, por haberme brindado la confianza de hacer parte del proyecto con el grupo de investigación ECZA, por su apoyo y estar siempre en todo el proceso de la elaboración del proyecto y sus conocimientos como investigadora.

Al Dr. Cristian Layton Tovar por su asesoría, recomendaciones para el presente proyecto, ya que hizo parte en la síntesis de los compuestos triazólicos y miembro del grupo de investigación ECZA de la Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca.

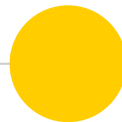


A los estudiantes pertenecientes al grupo de investigación ECZA de la Unicolmayor, que realizaron su pasantía en el CCIQS por el desarrollo y síntesis de los cuatro compuestos triazólicos empeados en el presente proyecto.

Al Dr. Erick Cuevas Yañez, al Dr. Bayardo Velasco Montejo del Centro Conjunto de Investigación de Química Sustentable (CCIQS) y al Dr. Hugo Mendieta Zerón de la Asociación Científica Latina ASCILA, por el desarrollo, elaboración y entrega al grupo de investigación ECZA los cuatro compuestos triazolicos que se empelaron en el presente proyecto.

Al profesor PhD. Julián Esteban Muñoz por asesorarme, brindarme apoyo, colaboración y esfuerzo en este proyecto.

A la Dra. Claudia Marcela Parra de la Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá D.C. por cederme gentilmente las cepas de *Candida* ATCC empleadas en el presente proyecto.





10

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Arendrup MC. Epidemiology of invasive candidiasis. *Curr Opin Crit Care*. 2010;16(5):445–52.
2. Gómez Quintero CH. Resistencia de levaduras del género *Candida* al fluconazol. *Infectio*. 2010;14:S17
3. Falagas ME, Roussos N, Vardakas KZ. Relative frequency of albicans and the various non-albicans *Candida* spp among candidemia isolates from inpatients in various parts of the world: A systematic review. *Int J Infect Dis* [Internet]. 2010;14(11):e954–66. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2010.04.006>
4. Arias A, Valderrama M, Parra D, Marín J, Mazo L, Montoya C. Caracterización clínica y epidemiológica de los pacientes con infección del tracto urinario asociadas al cuidado de la salud. *Investig Educ en Enferm* [Internet]. 2012;30(1):28–34. Available from: http://0-www.index-f.com.llull.uib.es/new/cuiden/extendida.php?cdid=675775_1
5. Pemán J, Cantón E, Gobernado M. Epidemiology and antifungal susceptibility of *Candida* species isolated from blood: Results of a 2-year multicentre study in Spain. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2005;24(1):23–30.
6. Bustamante CI. Treatment of *Candida* infection: a view from the trenches! *Curr Opin Infect Dis* [Internet]. 2005;18(6):490–5. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00001432-200512000-00004>
7. THOMPSON M. L. Antifúngicos. *Rev Chil infectología* [Internet]. 2002 [cited 2017 Apr 21];19:S22–5. Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182002019100003&lng=en&nrm=iso&tlng=en
8. Med LINEJ, Berg D, Bechel K, Plempel M, Regel E. Antimycotic sterol biosynthesis inhibitors. 1986;33(1984).

9. Chen SCA, Sorrell TC. Antifungal agents. *Med J Aust* [Internet]. 2007;187(7):404–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17908006>
10. Gregorí Valdés BS. Estructura y actividad de los antifúngicos. *Rev Cuba Farm* [Internet]. 2005;39(2). Available from: <http://scielo.sld.cu/pdf/far/v39n2/far12205.pdf>
11. López-Ávila K, Dzul-Rosado KR, Lugo-Caballero C, Arias-León JJ, Zavala-Castro JE. Mecanismos de resistencia antifúngica de los azoles en *Candida albicans*. Una revisión. *Mech Antifung Resist azoles Candida albicans A Rev* [Internet]. 2016;27(3):127–36. Available from: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=a9h&AN=118581964&lang=es&site=ehost-live>
12. Wiederhold NP, Patterson TF, Srinivasan A, Chaturvedi AK, Fothergill AW, Wormley FL, et al. Repurposing auranofin as an antifungal: In vitro activity against a variety of medically important fungi. *Virulence* [Internet]. 2016;In press(2):138–42. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/21505594.2016.1196301>
13. Ostrosky-Zeichner L, Oude Lashof AML, Kullberg BJ, Rex JH. Voriconazole Salvage Treatment of Invasive Candidiasis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2003;22(11):651–5.
14. Diomedí P. A. Nuevos antifúngicos: Las equinocandinas. *Rev Chil infectología*. 2004;21(2):89–101.
15. Deck DH, Guglielmo BJ. Pharmacological advances in the treatment of invasive candidiasis. *ExpertRevAntilfectTher*. 2006;4(1744–8336 (Electronic)):137–49.
16. Pfaller MA, Messer SA, Boyken L, Hollis RJ, Rice C, Tendolkar S, et al. In vitro activities of voriconazole, posaconazole, and fluconazole against 4,169 clinical isolates of *Candida* spp. and *Cryptococcus neoformans* collected during 2001 and 2002 in the ARTEMIS global antifungal surveillance program. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2004;48(3):201–5.

17. Slavin MA, Szer J, Grigg AP, Roberts AW, Seymour JF, Sasadeusz J, et al. Guidelines for the use of antifungal agents in the treatment of invasive Candida and mould infections (vol 34, pg 192, 2004). Intern Med J. 2004;34(5):301.
18. Gavalda J, Ruiz I. Recomendaciones para el tratamiento de la infección fúngica invasiva. Infeccion fúngica invasiva por Candida spp. Enferm Infecc Microbiol Clin [Internet]. 2003;21(9):498–508. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0213-005X\(03\)72995-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0213-005X(03)72995-4)
19. Sardi JCO, Scorzoni L, Bernardi T, Fusco-Almeida AM, Mendes Giannini MJS. Candida species: Current epidemiology, pathogenicity, biofilm formation, natural antifungal products and new therapeutic options. J Med Microbiol. 2013;62(PART1):10–24.
20. Zomorodian K, Rahimi M, Pakshir K, Motamedi M, Ghiasi M, Rezashah H. Determination of antifungal susceptibility patterns among the clinical isolates of Candida species. J Glob Infect Dis. 2011;3(4):357.
21. Beyda ND, Lewis RE, Garey KW. Resistencia a equinocandinas en especies de candida: Mecanismos de susceptibilidad reducida y alternativas terapéuticas. Ann Pharmacother. 2012;46(7–8):1086–96.
22. Cuenca-Estrella M. Antifúngicos en el tratamiento de las infecciones sistémicas: Importancia del mecanismo de acción, espectro de actividad y resistencias. Rev Esp Quimioter. 2010;23(4):169–76.
23. Caldas CDEM, Pérez-cárdenas JE, Henao CC. Hongos Aislados De Pacientes Con Micosis Ungueal En La Antimycotic Sensitivity of Different Isolated Fungi Species in Patients With the Onychomycosis in Manizales-Caldas-Colombia. 2013;(2):26–39.
24. Pfaller MA, Messer SA, Woosley LN, Jones RN, Castanheira M. Echinocandin and triazole antifungal susceptibility profiles for clinical opportunistic yeast and mold isolates collected from 2010 to 2011: Application of new CLSI clinical breakpoints and epidemiological cutoff values for characterization of geographic . J Clin Microbiol. 2013;51(8):2571–81.
25. Guerrero Miranda JE. ESCUELA DE BIOANÁLISIS Disertación Previa a la obtención del Título de Bioquímica Clínica Título Identificación , susceptibilidad y distribución de especies de Cándida obtenidas de muestras clínicas del Instituto Nacional de Investigación en Salud Pública. 2016; Available from: <http://repositorio.puce.edu.ec/handle/22000/12484>.
26. Castañón Olivaes L. CANDIDIASIS [Internet]. Recursos en Micología - UNAM. 2016. Available from: <http://www.facmed.unam.mx/deptos/microbiologia/micologia/candidosis.html>

27. Simarro E, Requena L, Canteras M. Fungemias nosocomiales en un hospital general: epidemiología y factores pronóstico. Estudio prospectivo 1993-1998. *Epidemiology*. 2001;304–7.
28. Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive candidiasis: A persistent public health problem. *Clin Microbiol Rev*. 2007;20(1):133–63.
29. Kathiravan MK, Salake AB, Chothe AS, Dudhe PB, Watode RP, Mukta MS, et al. Bioorganic & Medicinal Chemistry The biology and chemistry of antifungal agents : A review. *Bioorg Med Chem [Internet]*. 2012;20(19):5678–98. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmc.2012.04.045>
30. Yapar N. Epidemiology and risk factors for invasive candidiasis. *Ther Clin Risk Manag* . 2014;10:95–105.
31. Staniszweska M, Bondaryk M, Siennicka K, Kurzatkowski W. Ultrastructure of *Candida albicans* Pleomorphic Forms: Phase-Contrast Microscopy, Scanning and Transmission Electron Microscopy. *Pjm.microbiology.pl*. 2012;61(2):129–35.
32. Herwald SE, Kumamoto CA. *Candida albicans* niche specialization: Features that distinguish biofilm cells from commensal cells. *Curr Fungal Infect Rep*. 2014;8(2):179–84.
33. Guarro J. Taxonomía y biología de los hongos causantes de infección en humanos. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012;30(1):33–9.
34. Cantón E, Viudes Á, Experimental UDB, Investigación C De, *Candida* DELG, España E, et al. Forum micológico Infección sistémica nosocomial por levaduras. *Rev Iberoam*. 2001;51–5.
35. Han TL, Cannon RD, Villas-Bôas SG. The metabolic response of *Candida albicans* to farnesol under hyphae-inducing conditions. *FEMS Yeast Res*. 2012;12(8):879–89.
36. Brown AJP, Brown GD, Netea MG, Gow NAR. Metabolism impacts upon candida immunogenicity and pathogenicity at multiple levels. *Trends Microbiol [Internet]*. 2014;22(11):614–22. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tim.2014.07.001>
37. Mayer FL, Wilson D, Hube B. *Candida albicans* pathogenicity mechanisms. *Virulence [Internet]*. 2013;4(2):119–28. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.4161/viru.22913>
38. Moyes DL, Richardson JP, Naglik JR. *Candida albicans*- epithelial interactions and pathogenicity mechanisms: scratching the surface. *Virulence [Internet]*. 2015;6(4):338–46. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/21505594.2015.1012981>

39. De la Calle Rodriguez N, Santa Velez C CCN. Factores de virulencia para la infección de tejidos queratinizados por *Candida albicans* y hongos dermatofitos. Rev CES Med [Internet]. 2012 [cited 2017 Sep 12];26(1):43–55. Available from: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-87052012000100005&lng=en&nrm=iso&tlng=es
40. Shareck J, Nantel A, Belhumeur P. Conjugated linoleic acid inhibits hyphal growth in *Candida albicans* by modulating Ras1p cellular levels and downregulating TEC1 expression. Eukaryot Cell. 2011;10(4):565–77.
41. Paniagua Contreras LG, Monroy Pérez E, Pineda Olvera J, Negrete Abascal E, Vaca Pacheco S. Caracterización genotípica de cepas de *Candida albicans* aisladas de la mucosa oral y vaginal de pacientes no inmunocomprometidos. Rev Med Hosp Gen Mex [Internet]. 2010;73(2):94–101. Available from: <http://www.mediagraphic.com/pdfs/h-gral/hg-2010/hg102d.pdf>
42. Rossoni RD, Barbosa JO, Vilela SFG, Dos Santos JD, Jorge AOC, Junqueira JC. Correlation of phospholipase and proteinase production of *Candida* with in vivo pathogenicity in *Galleria mellonella*. Brazilian J Oral Sci. 2013;12(3):199–204.
43. Das I, Nightingale P, Patel M, Jumaa P. Epidemiology, clinical characteristics, and outcome of candidemia: Experience in a tertiary referral center in the UK. Int J Infect Dis [Internet]. 2011;15(11):e759–63. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2011.06.006>
44. Shorr AF, Tabak YP, Johannes RS, Sun X, Spalding J, Kollef MH. Candidemia on presentation to the hospital: development and validation of a risk score. Crit Care [Internet]. 2009;13(5):R156. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19788756%5Cnhttp://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC2784380>
45. Kindo A, Giri S. A review of *Candida* species causing blood stream infection. Indian J Med Microbiol. 2012;30(3):270.
46. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2015;62(4):e1–50.
47. Krcmery V, Barnes AJ. Non-*albicans* *Candida* spp. causing fungaemia: Pathogenicity and antifungal resistance. J Hosp Infect. 2002;50(4):243–60.
48. N. B, S. B, D. V. Deep-seated *Candida* infections in the intensive care unit. Netherlands J Crit Care [Internet]. 2011;15(4):184–90. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L362861616%5Cnhttp://www.nvic.nl/download.php?id=765>
49. Leal AL, Álvarez CA. Boletín [Internet]. Resultados de la vigilancia de la resistencia bacteriana año 2016 Componente pediátrico y adulto. Bogotá; 2017. p. 24. Available from: <http://www.grebo.org/>

50. Pfaller MA, Jones RN, Doern G V, Sader HS, Hollis RJ. International Surveillance of Bloodstream Infections Due to Candida Species : Frequency of Occurrence and Antifungal Susceptibilities of Isolates Collected in 1997 in the United States , Canada , and South America for the SENTRY Program. *J Clin Microbiol.* 1998;36(7):1886–9.
51. Galván B, Mariscal F. Epidemiología de la candidemia en UCI. *Rev Iberoam Micol* [Internet]. 2006;23(1):12–5. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1130140606700055>
52. Quindós G. Epidemiology of candidaemia and invasive candidiasis. A changing face. *Rev Iberoam Micol* [Internet]. 2014;31(1):42–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.riam.2013.10.001>
53. Xie F, Ni T, Zhao J, Pang L, Li R, Cai Z, et al. Design, Synthesis, and in vitro Evaluation of Novel Antifungal Triazoles. *Bioorg Med Chem Lett* [Internet]. 2017; Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0960894X17303098>
54. Steinbach WJ. Antifungal agents in children. *Pediatr Clin North Am.* 2005;52(3):895–915.
55. Stockmann C, Constance JE, Roberts JK, Olson J, Doby EH, Ampofo K, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antifungals in children and their clinical implications. *Clin Pharmacokinet.* 2014;53(5):429–54.
56. Gallis H a, Drew RH, Pickard WW. Amphotericin B: 30 years of clinical experience. *Rev Infect Dis.* 1990;12(2):308–29.
57. Chandrasekar P. Management of invasive fungal infections: A role for polyenes. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66(3):457–65.
58. Jones E, Goldman M. Lipid formulations of amphotericin B. *Cleve Clin J Med.* 1998;65(8):423–7.
59. Warner WA, Sanchez R, Dawoodian A, Li E, Momand J. The C2'-OH of Amphotericin B Plays an Important Role in Binding the Primary Sterol of Human But Not Yeast Cells. *Natl Institutes Heal.* 2013;80(4):631–7.
60. Odds FC, Brown AJP, Gow NAR. Antifungal agents: Mechanisms of action. *Trends Microbiol.* 2003;11(6):272–9.
61. Díaz A, Garcés C. Uso actual de los antifúngicos triazoles en niños. *Infectio* [Internet]. 2012;16(Supl 3):82–93. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0123-9392\(12\)70031-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0123-9392(12)70031-0)

62. MacCallum DM, Coste A, Ischer F, Jacobsen MD, Odds FC, Sanglard D. Genetic dissection of azole resistance mechanisms in *Candida albicans* and their validation in a mouse model of disseminated infection. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54(4):1476–83.
63. Rivas, Ana Maria. Cardona N. Antimicóticos de uso sistémico: ¿Con que opciones terapéuticas contamos? *Rev CES Med [Internet]*. 2013;23(1):61–76. Available from: <http://www.redalyc.org/html/2611/261121006007/>
64. Mohr J, Pharm D, Johnson M, Pharm D, Cooper T, Pharm D, et al. Current Options in Antifungal Pharmacotherapy. *Pharmacother Publ Inc*. 2008;28(5):614–45.
65. Cantón E, Pemán J, Valentín A, Espinel-Ingroff A, Gobernado M. In vitro activities of echinocandins against *Candida krusei* determined by three methods: MIC and minimal fungicidal concentration measurements and time-kill studies. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53(7):3108–11.
66. Simitsopoulou M, Peshkova P, Tasina E, Katragkou A, Kyrpitzis D, Velegraki A, et al. Species-Specific and Drug-Specific Differences in Susceptibility of *Candida* Biofilms to Echinocandins : Characterization of Less Common. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57(6):2562–70.
67. Pfaller MA. Antifungal drug resistance: Mechanisms, epidemiology, and consequences for treatment. *Am J Med [Internet]*. 2012;125(1 SUPPL.):S3–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2011.11.001>
68. Muñoz AC, Tur C, Estivill D. Resistencia in vitro al fluconazol e itraconazol en aislamientos clínicos de *Candida* spp y *Cryptococcus neoformans*. *Rev Iberoam Micol* 1997. 1997;14:50–4.
69. Blum G, Perkhofer S, Haas H, Schrettl M, Würzner R, Dierich MP, et al. Potential basis for amphotericin B resistance in *Aspergillus terreus*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008;52(4):1553–5.
70. CLARK WA, GEARY DH. The Story of the American Type Culture Collection- Its History and Development (1 899-1 973). *Adv Appl Microbiol*. 1974;17:295–309.
71. Supplement FI. M27-S4 Reference Method for Broth Dilution. 2012.
72. Wagner T, Borg-V. Zepelin M, Rüchel R. Ph-dependent denaturation of extracellular aspartic proteinases from *Candida* species. *Med Mycol*. 1995;33(4):275–8.
73. Oh KB, Miyazawa H, Naito T, Matsuoka H. Purification and characterization of an autoregulatory substance capable of regulating the morphological transition in *Candida albicans*. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98(8):4664–8.
74. Lingappa BT, Prasad M, Lingappa Y, Hunt DF, Biemann K. Phenethyl Alcohol and Tryptophol: Autoantibiotics Produced by the Fungus *Candida albicans*. *Science (80- [Internet]*. 1969;163(3863):192–4.

75. Isobe K, Tani Y, Yamada H. Differential Determination Procedure for Putrescine, Spermidine and Spermine with Polyamine Oxidase from Fungi and Putrescine Oxidase. *Agric Biol Chem* [Internet]. 1981;45(3):727–33. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/00021369.1981.10864563>
76. Burshell A, Stathis PA, Do Y, Miller SC, Feldman D. Characterization of an estrogen-binding protein in the yeast *Saccharomyces cerevisiae*. *J Biol Chem* [Internet]. 1984;259(6):3450–6. Available from: <http://www.jbc.org/content/259/6/3450.short>
77. Shen LL, Baranowski J, Fostel J, Montgomery DA, Lartey PA. targets for the discovery of antifungal drugs . *DNA Topoisomerases from Pathogenic Fungi : Targets for the Discovery of Antifungal Drugs*. 1992;36(12):2778–84.
78. Knudtson WU, Wohlgemuth K, Kirkbride C, Robl M, Kieffer M. Necropsy Findings Histological Findings. 1973;(1152):175–8.
79. Briand D, Dubreucq E, Galzy P. Functioning and Regioselectivity of the Lipase of *Candida Parapsilosis* (Ashford) Langeron and Talice in Aqueous Medium: New Interpretation of Regioselectivity Taking Acyl Migration into Account. *Eur J Biochem*. 1995;228(1):169–75.
80. Aktas E, Yigit N, Ayyildiz a. Esterase activity in various *Candida* species. *J Int Med Res* [Internet]. 1978;30(3):322–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16854187>
81. Middelhoven WJ, Coenen A, Kraakman B, Sollewijn Gelpke MD. Degradation of some phenols and hydroxybenzoates by the imperfect ascomycetous yeast *Candida parapsilosis* and *Arxula adenivorans*: Evidence for an operative gentisate pathway. *Antonie van Leeuwenhoek, Int J Gen Mol Microbiol*. 1992;62(3):181–7.
82. Cantón E, Msrin E, Espinel-ingroff A. Métodos estandarizados por el CLSI para el estudio de la sensibilidad a los antifúngicos (documentos M27-A3, M38-A y M44-A). *Rev Iberoam Micol* [Internet]. 2007;15:1. Available from: <http://www.guia.reviberoammicol.com/Capitulo15.pdf>