

JEFATURA DE INVESTIGACIÓN E INNOVACIÓN

Título del Proyecto

DIVERSIDAD DE CEPAS DEL GÉNERO CANDIDA QUE COLONIZAN MUCOSAS Y TEJIDOS DE ANIMALES DE GRANJA EN LA PROVINCIA DE CAÑAR (ECUADOR, 2021): RESISTENCIA A COMPUESTOS ANTIFÚNGICOS Y FACTORES DE VIRULENCIA

Carrera(s): BIOFARMACIA, MEDICINA VETERINARIA, ODONTOLOGÍA,

Director del Proyecto:

LUIS ANDRÉS YARZÁBAL RODRÍGUEZ; 0151710431; UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR; MATRIZ

Colaboradores del Proyecto

LENYS BUELA SALAZAR; 0960197929; BIOQUÍMICA Y FARMACIA; UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR; MATRIZ.

JÉSSICA MARÍA SARMIENTO ORDÓÑEZ; 0917546137; ODONTOLOGÍA; UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR; MATRIZ

MERCY DEL CISNE CUENCA CONDOY; 1103459887; MEDICINA VETERINARIA; UNIDAD ACADÉMICA DE CIENCIAS AGROPECUARIAS; MATRIZ

Código de Proyecto: PICCIITT19-37

Cuenca, junio de 2021

Versión 2.0

TABLA DE CONTENIDOS

A. DATOS GENERALES DEL PROYECTO	3
1. TÍTULO.....	3
2. CARRERAS	3
3. MATRIZ, SEDE O EXTENSIÓN	3
B. INVESTIGADORES PARTICIPANTES EN EL PROYECTO	3
4. PERSONAL DEL PROYECTO – DIRECTOR DE L PROYECYO	3
4.1. <i>Publicaciones con ISSN en los últimos 5 años de más alto nivel y cuartil de la revista:</i>	3
4.2. <i>Libros y capítulos de libro en los últimos 5 años.</i>	4
4.3. <i>Proyectos de Investigación desarrolladas en los últimos cinco años de mayor relevancia:</i>	5
5. PERSONAL DEL PROYECTO – COLABORADORES UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA.....	6
5.1. <i>Publicaciones con ISSN en los últimos 5 años de más alto nivel y cuartil de la revista:</i>	6
5.2. <i>Libros y capítulos de libro en los últimos 5 años.</i>	7
5.3. <i>Proyectos de Investigación desarrolladas en los últimos cinco años de mayor relevancia:</i>	7
6. PERSONAL DEL PROYECTO – COLABORADORES EXTERNOS	8
6.1. <i>Publicaciones con ISSN en los últimos 5 años de más alto nivel y cuartil de la revista:</i>	8
6.2. <i>Libros y capítulos de libro en los últimos 5 años.</i>	8
6.3. <i>Proyectos de Investigación desarrolladas en los últimos cinco años de mayor relevancia:</i>	8
C. ESTUDIANTES PARTICIPANTES EN EL PROYECTO.....	9
7. PERSONAL DEL PROYECTO – ESTUDIANTES.....	9
D. CENTRO DE INVESTIGACIÓN INVOLUCRADOS Y BENEFICIARIOS.....	9
8. CENTRO Y GRUPO DE INVESTIGACIÓN	9
9. LÍNEA Y ÁMBITO DE INVESTIGACIÓN INSTITUCIONAL.....	9
10. CAMPO, DISCIPLINA Y SUBDISCIPLINA UNESCO	9
11. PROGRAMA:	10
12. TIEMPO DE EJECUCIÓN DEL PROYECTO.....	10
13. FINANCIAMIENTO DEL PROYECTO	10
14. REQUIERE AVAL Y/O PERMISO DEL COMITÉ DE BIOÉTICA Y EL MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA.....	10
15. BENEFICIARIOS DEL PROYECTO	10
E. DESCRIPCIÓN DE LA PROPUESTA.....	11
16. RESUMEN DEL PROYECTO	11
17. PALBARAS CLAVES	12
18. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN	12
19. MARCO TEÓRICO Y ESTADO DEL ARTE.....	12
20. OBJETIVOS	14
21. ESPECÍFICOS.....	14
22. MARCO METODOLÓGICO.....	14
F. IMPACTO DEL PROYECTO	16
23. CONSIDERACIONES ÉTICAS DE LA PROPUESTA.....	16
24. RESULTADOS ESPERADOS DEL PROYECTO	16
25. TRANSFERENCIA Y DIFUSIÓN DE RESULTADOS	16
26. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	16
G. ANEXOS.....	20

A. DATOS GENERALES DEL PROYECTO

1. TÍTULO
DIVERSIDAD DE CEPAS DEL GÉNERO CANDIDA QUE COLONIZAN MUCOSAS Y TEJIDOS DE ANIMALES DE GRANJA EN LA PROVINCIA DE CAÑAR (ECUADOR, 2021): RESISTENCIA A COMPUESTOS ANTIFÚNGICOS Y FACTORES DE VIRULENCIA
2. CARRERAS
BIOFARMACIA, MEDICINA VETERINARIA, ODONTOLOGÍA,
3. MATRIZ, SEDE O EXTENSIÓN
MATRIZ CUENCA

B. INVESTIGADORES PARTICIPANTES EN EL PROYECTO

4. PERSONAL DEL PROYECTO – DIRECTOR DE L PROYECYO	
Función en el proyecto	DIRECTOR DEL PROYECTO
Nombre, Cédula; Carrera; Unidad Académica; Sede o Extensión	
LUIS ANDRÉS YARZÁBAL RODRÍGUEZ; 0151710431; UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD y BIENESTAR; MATRIZ	
4.1. Publicaciones con ISSN en los últimos 5 años de más alto nivel y cuartil de la revista:	
Título del artículo,; revista; ISSN; volumen; número; año; DOI; cuartil	
Microbial-Based Technologies for Improving Smallholder Agriculture in the Ecuadorian Andes: Current Situation, Challenges, and Prospects; Frontiers in Sustainable Food Systems; ISSN 2571-581X; Vol 5; No; 2021; https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fsufs.2021.617444/full ; Q2.	
Fighting plant pathogens with cold-active microorganisms: biopesticide development and agriculture intensification in cold climates; Appl Microbiol Biotechnol; ISSN: 1432-0614; Vol. 104; No; 2020; https://doi.org/10.1007/s00253-020-10812-8 ; Q1.	
Root endophytic fungi promote in vitro seed germination in Pleurothallis coriacardia (Orchidaceae). Lankesteriana; ISSN: 2215-2067; Vol. 20; No. 1; 2020; DOI 10.15517/lank.v20i1.41472; Q2.	

Perspectives for using glacial and periglacial microorganisms for plant growth promotion at low temperatures. *Appl Microbiol Biotechnol*. ISSN: 1432-0614; Vol. 104; No.; 2020; doi: 10.1007/s00253-020-10468-4; Q1.

Eurypsychrophilic *Pseudomonas* spp. isolated from Venezuelan tropical glaciers as promoters of wheat growth and biocontrol agents of plant pathogens at low temperatures. *Environmental Sustainability*; ISSN: 2523-8922; Vol. 2; No.; 2019; <https://doi.org/10.1007/s42398-019-00072-2>; No aplica cuartil.

Técnicas de biología molecular para la investigación en odontología y biología oral (2ª parte). *Odontología Activa*; ISSN: 2588-0624; Vol. 4; No. 3; 2019; DOI: <https://doi.org/10.31984/oactiva.v4i3.395>; Latindex 2.0.

Metagenomic survey of the bacterial communities in the rhizosphere of three Andean tuber crops. *Symbiosis*; ISSN: 1878-7665; Vol. 79; No.; 2019; <https://doi.org/10.1007/s13199-019-00631-5>; Q1.

Bioprospecting cold-adapted plant growth promoting microorganisms from mountain environments. *Applied Microbiology and Biotechnology*; ISSN: 1432-0614; Vol. 103; No. 2; 2018; doi: 10.1007/s00253-018-9515-2; Q1.

Antarctic *Pseudomonas* spp. promote wheat germination and growth at low temperatures. *Polar Biology*; ISSN: 1432-2056; Vol. 41; No. 11; 2018; DOI <https://doi.org/10.1007/s00300-018-2374-6>; Q1.

Técnicas de Biología Molecular para la investigación en odontología y biología oral. *Odontología Activa* 3(1): 29-36. ISSN: 2588-0624; Vol. 3; No. 1; 2018; DOI: <https://doi.org/10.31984/oactiva.v3i1.146>; Latindex 2.0.

Diversity of culturable bacteria recovered from Pico Bolívar's glacial and subglacial environments, at 4950 m, in Venezuelan tropical Andes. *Can. J. Microbiol*; ISSN: 0008-4166; Vol. 62; No. ; 2016; DOI: 10.1139/cjm-2016-0172; Q2.

Bioprospecting glacial ice for plant growth promoting bacteria. *Microbiological Research*; ISSN: 0944-5013; Vol. 177; No. 1; 2015; DOI: 10.1016/j.micres.2015.05.001; Q3.

4.2. Libros y capítulos de libro en los últimos 5 años.

Título del libro o capítulo de libro; editorial; ISBN; número; año; revisión de pares (SI-NO)

1) Yarzabal, L.A. (2020) Bioprospecting Extreme Ecosystems Before They Vanish: The (Poorly Studied) Microbiology of Tropical Glaciers. En: *Extreme Environments Unique Ecosystems – Amazing Microbes* (Pandey A & Sharma A, eds.); Editorial CRC Press (Taylor & Francis Group); 9780367350161; Revisión por pares SI

2) Yarzabal, L.A., Chica, E. 2019. Role of rhizobacterial exometabolites in crop protection against agricultural pests and diseases. En: *New and Future Developments in Microbial Biotechnology and Bioengineering-Metabolites* (Pandey et al editors). Elsevier. <https://www.elsevier.com/books/new-and-future-developments-in-microbial-biotechnology-and-bioengineering/gupta/978-0-444-63504-4>; Editorial Elsevier; 9780444635112; Revisión por pares SI

3) Yarzabal, L.A., Chica, E. 2017. Potential for Developing Low-Input Sustainable Agriculture in the Tropical Andes by Making Use of Native Microbial Resources. Singh D.P. (ed.) Plant-Microbe Interactions in Agro-Ecological Perspectives Vol.2. Microbial Interactions and Agro-ecological Impacts; Springer; ISBN 978-981-10-6593-4; Revisión por pares SI

4) Yarzabal L.A., Chica E.J., Quichimbo P. 2017. Microbial Diversity of Tropical Andean Soils and Low-Input Sustainable Agriculture Development. En: Meena V., Mishra P., Bisht J., Pattanayak A. (eds) Agriculturally Important Microbes for Sustainable Agriculture. Springer, Singapore. pp 207-234; Editorial: Springer; ISBN 978-981-10-5589-8; Revisión por pares SI

5) Yarzabal, L.A. 2016. Antarctic Psychrophilic Microorganisms and Biotechnology: History, Current Trends, Applications, and Challenges. En: S. Castro-Sowinski (ed.), Microbial Models: From Environmental to Industrial Sustainability, Microorganisms for Sustainability 1. Springer Science Business Media Singapore. pp. 83-118. DOI 10.1007/978-981-10-2555-6_5; Editorial Springer; ISBN 978-981-10-2555-6; Revisión por pares SI

4.3. Proyectos de Investigación desarrolladas en los últimos cinco años de mayor relevancia:

Nombre del proyecto; Institución; Monto financiado; fecha de inicio; fecha de culminación.

Nombre del Proyecto: Coordinador en Biodeterioro del Complejo Arqueológico Ingapirca: microbiología y liquenología de sustratos pétreos; Institución: UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA (UCACUE); Monto financiado: 14.050 USD; fecha de inicio 18-02-2021; Fecha de culminación: en curso.

Nombre del proyecto: Colaborador en ESTUDIO DE LA SENSIBILIDAD ANTIBIÓTICA DE STAPHYLOCOCCUS AUREUS EN DIFERENTES TIPOS DE MUESTRAS CLÍNICAS DE LA CIUDAD DE CUENCA; Institución: UNIVERSIDAD CATOLICA DE CUENCA (UCACUE);

Monto financiado USD 15.000;

fecha de inicio: 21-02-2019;

Fecha de culminación: En curso.

Nombre del proyecto: Colaborador en VIRULENCIA Y DIVERSIDAD DE CEPAS DE CANDIDA SPP. QUE CIRCULAN EN LA CIUDAD DE CUENCA (PROVINCIA DE AZUAY), EN PACIENTES PORTADORES DE PRÓTESIS TOTALES: UNA EVALUACIÓN FENOTÍPICA Y GENÉTICA MOLECULAR; Institución: UNIVERSIDAD CATOLICA DE CUENCA (UCACUE);

Monto financiado USD 27.000;

Fecha de Inicio: 26-07-2018;

Fecha de culminación: En curso.

Nombre del proyecto: Colaborador de METAGENÓMICA DE COMUNIDADES MICROBIANAS EN SUELOS AGRÍCOLAS BAJO SISTEMAS DE MANEJO ORGÁNICO Y CONVENCIONAL;

Institución: UNIVERSIDAD DE CUENCA;

Monto financiado; USD 35.000;

Fecha de inicio: 05-09-2015;

Fecha de culminación: 12-02-2019.

Director de DESARROLLO DE BIOFERTILIZANTES RESISTENTES AL FRÍO (FASE1): PROSPECCIÓN DE AMBIENTES PERMANENTEMENTE FRÍOS PARA EL AISLAMIENTO DE BACTERIAS PSICROTOLERANTES PROMOTORAS DEL CRECIMIENTO VEGETAL;

Institución: SECRETARÍA DE EDUCACIÓN SUPERIOR, CIENCIA, TECNOLOGÍA E INNOVACIÓN (SENESCYT);

Monto financiado: USD 5.000;

Fecha de inicio: 11-08-2014;

Fecha de culminación: 10-08-2015.

Director de BIOPROSPECCIÓN DE SUELOS DE CULTIVOS AUTÓCTONOS EN EL PÁRAMO ECUATORIANO PARA LA IDENTIFICACIÓN DE MICROORGANISMOS DE INTERÉS AGRÍCOLA ÚTILES PARA EL DESARROLLO DE BIOFERTILIZANTES;

Institución: SECRETARÍA DE EDUCACIÓN SUPERIOR, CIENCIA, TECNOLOGÍA E INNOVACIÓN (SENESCYT);

Monto financiado USD 5.000;

Fecha de Inicio: 07-03-2016;

Fecha de culminación: 05-03-2017.

5. PERSONAL DEL PROYECTO – COLABORADORES UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Función en el proyecto	COLABORADORES UCACUE
------------------------	----------------------

Nombre, Cédula; Carrera; Unidad Académica; Sede o Extensión

LENYS BUELA SALAZAR; 0960197929; BIOQUÍMICA Y FARMACIA; UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR; MATRIZ.

JÉSSICA MARÍA SARMIENTO ORDÓÑEZ; 0917546137; ODONTOLOGÍA; UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR; MATRIZ

MERCY DEL CISNE CUENCA CONDOY; 1103459887; MEDICINA VETERINARIA; UNIDAD ACADÉMICA DE CIENCIAS AGROPECUARIAS; MATRIZ

5.1. Publicaciones con ISSN en los últimos 5 años de más alto nivel y cuartil de la revista:

Título del artículo,; revista; ISSN; volumen; número; año; DOI; cuartil

Lenys Buela Salazar; Técnicas de biología molecular para la investigación en odontología y biología oral (2ª parte); Odontología Activa; ISSN 2588-0624; Vol. 4; No. 3; 2019; DOI: <https://doi.org/10.31984/oactiva.v4i3.395>; Latindex 2.0.

Lenys Buena Salazar; Metagenomic survey of the bacterial communities in the rhizosphere of three Andean tuber crops; Symbiosis; ISSN 1878-7665; Vol. 79; No.; 2019; <https://doi.org/10.1007/s13199-019-00631-5>; Q1.

Lenys Buena Salazar; Antarctic Pseudomonas spp. promote wheat germination and growth at low temperatures; Polar Biology; ISSN 1432-2056; Vol. 41; No. 11; 2018; DOI: <https://doi.org/10.1007/s00300-018-2374-6>; Q1.

Lenys Buena Salazar; Técnicas de Biología Molecular para la investigación en odontología y biología oral; Odontología Activa; ISSN 2588-0624; Vol. 3; No. 1; 2018; DOI: <https://doi.org/10.31984/oactiva.v3i1.146> ; Latindex 2.0.

Jéssica Sarmiento; Técnicas de Biología Molecular para la investigación en odontología y biología oral (2a PARTE); Revista Oactiva; ISSN 2588-0624; Vol. 4; No. 3; 2019; DOI: <https://doi.org/10.31984/oactiva.v4i3.395>; Latindex 2.0.

Jéssica Sarmiento; Estudio in vitro: Comparación de la eficacia antibacteriana entre la Clorhexidina al 2% y agua ozonificada en preparaciones cavitaria; Revista Electrónica de PortalesMedicos.com; Vol XIII; Número 11; DOI; No aplica.

Mercy Cuenca Condo; Performance of Broiler Chickens on Feed Supplemented with Prebiotic Herbs — Origanum Vulgare and Zingiber Officinale; International Journal of Probiotics & Prebiotics; ISSN 1555-1431; Vol 14; No. ; DOI: https://www.nchpjournal.com/admin/uploads/article_1304.pdf; 2019; Q4.

Mercy Cuenca Condo; Addition of brewer's yeast Saccharomyces cerevisiae on the productive behavior and intestinal quality of guinea pigs; CES Medicina Veterinaria y Zootecnia; ISSN 1900-9607; Vol. 14; No. 2; DOI: <http://www.scielo.org.co/pdf/cmvez/v14n2/1900-9607-cmvz-14-02-18.pdf>; 2019; Scielo.

Mercy Cuenca Condo; Saccharomyces cerevisiae sobre los parámetros productivos de cabras Saanen; Revista Electrónica de Veterinaria Redvet; ISSN 1695-7504; Vol. 19; No. 6; DOI: https://www.researchgate.net/publication/342624077_Saccharomyces_en_cabras; 2018; No aplica cuartil.

Mercy Cuenca Condo; Diluyentes utilizados en inseminación artificial porcina; Revista Electrónica de Veterinaria Redvet; ISSN 1695-7504; Vol. 18; No. 9; DOI: <https://www.redalyc.org/pdf/636/63653009012.pdf>; 2017; No aplica cuartil.

5.2. Libros y capítulos de libro en los últimos 5 años.

Título del libro o capítulo de libro; editorial; ISBN; número; año; revisión de pares (SI-NO)

5.3. Proyectos de Investigación desarrolladas en los últimos cinco años de mayor relevancia:

Nombre del proyecto; Institución; Monto financiado; fecha de inicio; fecha de culminación.

Lenys Margarita Buela Salazar: ESTUDIO DE LA SENSIBILIDAD ANTIBIÓTICA DE STAPHYLOCOCCUS AUREUS en cajas de instrumental de estudiantes de noveno y décimo ciclo de Odontología DE LA CIUDAD DE CUENCA; UCACUE; 8000 dólares; febrero 2019; marzo 2022.

Jéssica María Sarmiento Ordóñez, Luis Andrés Yarzábal Rodríguez, Lenys Margarita Buela, Carlos Fernando Andrade Tacuri, Paola Patricia Orellana Bravo. Virulencia y diversidad de cepas de Candida spp. que circulan en la ciudad de Cuenca (Provincia de Azuay), en pacientes portadores de prótesis totales: una evaluación fenotípica y genética molecular; UCACUE; 44.000 dólares; julio 2018.

Paola Patricia Orellana Bravo, Carlos Fernando Andrade Tacuri, Jéssica María Sarmiento Ordóñez, Luis Andrés Yarzábal Rodríguez, Lenys Margarita Buela. Estudio de la sensibilidad antibiética de STAPHYLOCOCCUS AUREUS en diferentes tipos de muestras clínicas de la ciudad de Cuenca; UCACUE; 2.000 dólares; 2019

Pacheco Quito Edison Mauricio, Sarmiento Ordóñez Jéssica María. Farmacología y Terapéutica aplicada a la Odontología; 2.000 dólares; enero 2021.

6. PERSONAL DEL PROYECTO - COLABORADORES EXTERNOS

Función en el proyecto	COLABORADORES EXTERNOS
------------------------	------------------------

Nombre, Institución

6.1. Publicaciones con ISSN en los últimos 5 años de más alto nivel y cuartil de la revista:

Título del artículo,; revista; ISSN; volumen; número; año; DOI; cuartil

6.2. Libros y capítulos de libro en los últimos 5 años.

Título del libro o capítulo de libro; editorial; ISBN; número; año; revisión de pares (SI-NO)

6.3. Proyectos de Investigación desarrolladas en los últimos cinco años de mayor relevancia:

Nombre del proyecto; Institución; Monto financiado; fecha de inicio; fecha de culminación.
--

C. ESTUDIANTES PARTICIPANTES EN EL PROYECTO

7. PERSONAL DEL PROYECTO – ESTUDIANTES	
Función en el proyecto	ESTUDIANTES COLABORADORES EN EL PROYECTO
Nombre; Cédula; Carrera; Unidad Académica; Sede o Extensión	
Ana Yolanda Mendoza González; 1309804050; Carrera de Biofarmacia; Unidad Académica de Salud y Bienestar; Matriz.	
Erika Judith Cabrera Suárez; 0302211560; Carrera de Biofarmacia; Unidad Académica de Salud y Bienestar; Matriz.	

D. CENTRO DE INVESTIGACIÓN INVOLUCRADOS Y BENEFICIARIOS

8. CENTRO Y GRUPO DE INVESTIGACIÓN					
Centro de Investigación CIITT					
Grupo de Investigación BIOFARMACIA, MEDICINA VETERINARIA, ODONTOLOGÍA,					
9. LÍNEA Y ÁMBITO DE INVESTIGACIÓN INSTITUCIONAL					
Para información sobre las líneas de investigación dirigirse al enlace Líneas y Ámbitos de Investigación Institucionales ,					
Línea de Investigación: Salud y Bienestar Animal					
Ámbito de Investigación: Manejo de la fauna en el control de la salud pública y bienestar animal					
10. CAMPO, DISCIPLINA Y SUBDISCIPLINA UNESCO					
Código del campo y de la disciplina según UNESCO en el enlace SKOS					
Campo	31	Disciplina	9	Sub disciplina	5

11. PROGRAMA:	
En caso de que el proyecto sea parte de un programa.	
12. TIEMPO DE EJECUCIÓN DEL PROYECTO	
Duración del proyecto en meses	12
13. FINANCIAMIENTO DEL PROYECTO	
Monto total del financiamiento proyecto	\$ 2000

14. REQUIERE AVAL Y/O PERMISO DEL COMITÉ DE BIOÉTICA Y EL MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA
NO
Justificación:

15. BENEFICIARIOS DEL PROYECTO
DIRECTOS
4 docentes/investigadores: Docentes/investigadores pertenecientes a la Carrera de Bioquímica y Farmacia; Carrera de Odontología de la Unidad de Salud y Bienestar; Carrera de Veterinaria, Unidad Académica de Ciencias Agropecuarias; Centro de Investigación, Innovación y Transferencia de Tecnología (CIITT), quienes participarán de manera directa en las distintas actividades.
2 tesis de pregrado: colaboradores en las labores de investigación, quienes también se verán beneficiados;
12 dueños de establecimientos agropecuarios: que recibirán la información sobre el estado de salud de sus animales y los cuidados necesarios para evitar cualquier contagio con estas cepas de Candida spp., potencialmente patógenas;

2 instituciones: La Universidad Católica de Cuenca se beneficiará con la difusión de los resultados en publicaciones indexadas que se sumarán a otros productos necesarios para la acreditación de las respectivas Carreras y la permanencia en la categoría. Igualmente se verá beneficiada a través de la difusión de esta actividad por los medios de comunicación, tomando en cuenta que se trata de un monumento emblemático, cuyo estudio tendrá una difusión mediática de considerable impacto;

2 empresas: proveedoras de reactivos y servicios de laboratorio también serán beneficiarios directos del proyecto;

INDIRECTOS

281396 personas: la totalidad de la población de la zona de Cañar, que será la beneficiaria directa de cualquier iniciativa que permita conocer las características de los hongos levaduriformes potencialmente patógenos, y causantes de enfermedades zoonóticas, que infectan a sus animales.

800 estudiantes, aproximadamente: estudiantes de las Carreras implicadas en el proyecto antes mencionadas, quienes recibirán la información sobre las características de las cepas patógenas de *Candida* spp. que infectan a los animales de granja, en sus clases teóricas y en sus prácticas;

E. DESCRIPCIÓN DE LA PROPUESTA

16. RESUMEN DEL PROYECTO

La candidiasis es una enfermedad no letal, causada por levaduras aeróbicas, diploides y dimórficas que pertenecen al género *Candida*. Estos hongos, que forman parte de la microbiota normal del cuerpo humano, son capaces de colonizar la cavidad oral, el tracto digestivo, las fosas nasales, la vagina y la piel cuando las condiciones les son favorables (por ejemplo, en el caso de personas inmunodeprimidas). Algunos animales domésticos y de granja también son naturalmente colonizados por diferentes especies de *Candida* spp. Por lo tanto, los hongos del género *Candida* representan un importante problema de salud, tanto en humanos como en animales, pudiendo ser fuente de infecciones zoonóticas.

En la actualidad, el aumento de infecciones causadas por *Candida* spp. y la aparición frecuente de cepas de resistentes a los antifúngicos de uso terapéutico, es motivo de una gran preocupación desde el punto de vista de la salud pública mundial. No obstante, son muy escasos los trabajos que refieren la presencia de cepas de *Candida* spp. en animales sanos o asintomáticos, ya sean domésticos, de granja o salvajes, particularmente en América del Sur.

Por tratarse de una actividad económica muy importante, la cría de ganado vacuno y de cuyes (*Cavia porcellus*) es muy extendida en nuestro país. Sin embargo, hasta la fecha no se han publicado trabajos que indaguen en relación con la colonización de estos animales por parte de cepas de *Candida* spp.

De allí que el propósito principal del presente proyecto sea detectar la presencia de cepas de diferentes especies del género *Candida* en la mucosa nasal de cuyes sanos, y en el tejido mamario de vacas lecheras con mastitis clínica o sub-clínica, que son criados habitualmente en granjas de la Provincia de Cañar.

17. PALBARAS CLAVES

Candida, Resistencia antimicrobiana, Diversidad, Cañar, Vacas, Cuyes

18. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN

Hasta el surgimiento de la COVID-19, a principios del año 2020, uno de los principales problemas de salud pública global era (y sigue siendo) la resistencia a los antifúngicos (1). Entre los microorganismos patógenos que han desarrollado mecanismos de resistencia a este tipo de fármacos se encuentran especies de hongos levaduriformes del género *Candida*, particularmente *C. albicans*. Estos hongos, que generalmente se encuentran como organismos comensales, son causantes de infecciones de todo tipo cuando las personas infectadas ven deprimido su sistema inmunitario a causa de una enfermedad crónica, de un tratamiento farmacológico o frente a estados depresivos (2). En ocasiones, estas infecciones pueden llegar a ser fatales.

Se sabe que algunos animales son reservorios naturales de especies del género *Candida* y que las mismas pueden pasar a los seres humanos, siendo entonces infecciones de tipo zoonótico (3, 4). Algunos animales domésticos y de granja han sido implicados en este tipo de infecciones (3, 5, 6). Lamentablemente, son escasos los estudios que han abordado este problema de salud; en el contexto latinoamericano, los trabajos publicados son aún más escasos.

Siendo Ecuador un país con una tradición agropecuaria muy importante, que emplea a cientos de miles de personas que están en contacto permanente con este tipo de animales, sorprende la ausencia de datos que permitan anticipar medidas de control epidemiológico de posibles episodios zoonóticos.

Partiendo de estas premisas, queda clara la relevancia del estudio propuesto. El mismo generará información muy importante acerca de una realidad que podría tener consecuencias directas sobre la salud pública de diferentes grupos humanos. El correcto análisis de los resultados obtenidos permitirá la toma de decisiones que disminuyan la posibilidad de contagio con este tipo de cepas.

19. MARCO TEÓRICO Y ESTADO DEL ARTE

La candidiasis, enfermedad causada por hongos levaduriformes pertenecientes al género *Candida*, es la tercera o cuarta infección nosocomial más frecuente en el mundo entero (7). Aunque no es una enfermedad fatal, el crecimiento descontrolado de las levaduras en las mucosas puede causar molestias, alteraciones del sentido del gusto, disfagia que resulta en desnutrición, lenta recuperación y largos períodos de hospitalización. En pacientes inmunocomprometidos, la infección puede diseminarse a través del torrente sanguíneo o el tracto intestinal superior, ocasionando infecciones severas con elevados índices de morbilidad y mortalidad. La candidiasis sistémica origina, de hecho, tasas de mortalidad que oscilan entre 71 y 79% (2).

Las levaduras pertenecientes al género *Candida* son microorganismos aeróbicos, diploides y dimórficos, que pertenece a la clase de hongos ascomicetos. Hasta la fecha se han identificado aproximadamente 150 especies de *Candida*, de las cuales 15 especies son las principales causantes de candidemias sistémicas (8). Entre estas destaca *Candida albicans* (9), así como otras especies que también han sido reconocidas como patógenas (*C. glabrata*, *C. tropicalis* y *C. krusei*) (10). Estos ascomicetos son comensales de los animales domésticos, de granja y salvajes (3, 5, 6). Como hemos dicho anteriormente, diferentes especies de *Candida* también forman parte de la microbiota del cuerpo humano.

En el año 2000, Hörmansdorfer y Bauer (4) informaron que animales domésticos como los caballos, el ganado, los gatos, los cerdos, las aves y los perros, son susceptibles de sufrir diferentes formas de candidiasis. Por lo tanto, los hongos del género *Candida* representan un importante problema de salud, tanto en humanos como en animales. De hecho, estos animales pueden servir como reservorios naturales y fuente de infección para

humanos, y vice-versa (11). Hallazgos recientes muestran un aumento mundial de la tasa de infecciones asociadas a especies de *Candida* (12). Además, la aparición frecuente de cepas de *Candida* spp. resistentes a los fármacos antifúngicos, especialmente los azoles, es motivo de una gran preocupación desde el punto de vista de la salud pública mundial (13). Estos fármacos son ampliamente utilizados debido a sus escasos efectos secundarios y su fácil biodisponibilidad oral. Aunque algunas especies de *Candida* presentan una resistencia natural a este tipo de compuestos, también es muy frecuente que cepas que eran inicialmente susceptibles desarrollen resistencia.

La infección se inicia por la adhesión de las levaduras a las células epiteliales (14). Una vez adheridos, los hongos son capaces de invadir tejidos más profundos, evadiendo la fagocitosis, etapa clave en la respuesta inmunitaria de tipo innato. Ello es posible gracias al despliegue de un verdadero arsenal de factores de virulencia que les permiten a los patógenos penetrar activamente los tejidos del hospedador humano y diseminarse. Entre estos factores destacan enzimas hidrolíticas como las proteasas, las fosfolipasas, las esterases, y las aspartato-proteasas secretoras (15).

Las proteasas extracelulares sin enzimas capaces de degradar tejidos ricos en proteínas, mientras que las fosfolipasas actúan sobre los fosfolípidos de las membranas biológicas, facilitando la lisis de las células epiteliales y el ingreso a capas más profundas del tejido (16). Es por ello que la virulencia de muchas cepas de *Candida* spp. se asocia a la producción de estas enzimas. Por otra parte, esto explica por qué se ha planteado que estas enzimas hidrolíticas podrían ser blancos terapéuticos de diferentes compuestos con actividad farmacológica, para reducir de esta manera su actividad y mitigar la virulencia de las levaduras (15, 16). La capacidad de adherirse a las superficies epiteliales, mediante la formación de biofilms y la producción de tubos germinativos son otros de los factores clave que incrementan la virulencia de las levaduras y su capacidad invasiva (17, 18).

La terapia antifúngica frente a infecciones causadas por levaduras del género *Candida* se basa en el empleo de antifúngicos tópicos; no obstante, para que la misma sea eficaz es necesario que se atenúen los factores de virulencia mencionados anteriormente. De no ser así, es frecuente observar recidivas de las lesiones, una vez que se ha interrumpido el tratamiento (19). Cuando esto sucede, y los fármacos de uso tópico no son efectivos, es necesario acudir a compuestos de acción sistémica. Este tipo de fármacos generalmente se administran por vía oral en tratamientos ambulatorios; pero en casos de infecciones sistémicas es obligatoria la administración intravenosa de los mismos, lo cual se debe hacer en centros hospitalarios. Entre los compuestos farmacológicos de acción sistémica destacan los azoles (ketoconazol, fluconazol, itraconazol, miconazol), así como la anfotericina B, la flucitosina y la griseofulvina (21, 22, 23). Lamentablemente, es cada vez más frecuente la aparición de cepas resistentes a este tipo de compuestos.

La detección de la presencia de diferentes especies del género *Candida* en mucosas o tejidos de mamíferos y aves se puede hacer de distintas formas. La más frecuente requiere del aislamiento de las levaduras, su cultivo en medio agarizado y su posterior caracterización morfológica, fenotípica y fisiológica (24). También puede detectarse la presencia de estos hongos microscópicos en base a métodos inmunológicos (25). En la actualidad, se emplean métodos moleculares, dependientes del análisis de regiones particulares del genoma de las levaduras, que permiten una mejor identificación y facilitan la detección de variantes genéticas de una misma especie (cepas) (26). Entre estos métodos destacan la secuenciación nucleotídica y la amplificación al azar de ADN polimórfico (26, 27, 28).

Como hemos mencionado, muchas de las cepas que colonizan animales pueden pasar a los seres humanos. Por ejemplo, un estudio que comparó cepas de *C. albicans* aisladas a partir de pacientes inmunodeprimidos y animales domésticos, demostró la gran similitud entre las mismas (29, 30). De allí a que se haya planteado que estos (y otros) animales sirven como reservorios para infecciones en humanos (5).

Una revisión preliminar de la literatura especializada, muestra que la información disponible sobre la presencia de este tipo de microorganismos en animales de granja es muy escasa, en el contexto latinoamericano. En el caso de Ecuador, no hemos podido encontrar ningún trabajo publicado al respecto, en

revistas especializadas. Es por ello que se hace necesario abordar este problema científico con el fin de aportar información valiosa.

20. OBJETIVOS

Caracterizar genotípica y fenotípicamente levaduras del género *Candida* que colonizan mucosa o tejidos de vacas y cuyes criados en granjas de la Provincia de Cañar (Ecuador).

21. ESPECÍFICOS

- 1) Aislar cepas de diferentes especies del género *Candida* a partir de las fosas nasales de cuyes y de leche de vacas de granja -que presentan mastitis clínica o sub-clínica-, en granjas localizadas en la Provincia de Cañar;
- 2) Caracterizar las cepas aisladas de *Candida* spp. a nivel fenotípico (resistencia a antifúngicos, producción de enzimas hidrolíticas);
- 3) Identificar las cepas de *Candida* spp. mediante métodos moleculares.

22. MARCO METODOLÓGICO

Muestras de hisopados nasales de *Cavia porcellus* (cuyes):

Las cepas de *Candida* spp. se aislarán a partir de hisopados nasales de cuyes. Con la ayuda de un hisopo de algodón, previamente humedecido en infusión de cerebro-corazón (BHI) (Merck, Darmstadt, Germany), se frota suavemente el interior de las fosas nasales de cada animal y el hisopo será introducido en un tubo de ensayo con tapa de rosca, conteniendo 4 ml de BHI y transportado refrigerado hasta el laboratorio.

Muestras de leche de vacas con mastitis clínica o sub-clínica:

Las cepas de *Candida* spp. serán aisladas a partir de leche de vacas con mastitis clínica o sub-clínica, en granjas seleccionadas al azar en la provincia de Cañar (Ecuador). La recolección de leche se realiza sin riesgo ni sufrimiento para los animales y con el consentimiento de los dueños de las granjas privadas. Las muestras de leche serán colectadas de madrugada, durante el ordeño de rutina. El diagnóstico de la infección intramamaria será efectuado por médicos veterinarios profesionales. Las ubres serán sanitizadas con jabón y agua, secadas con papel absorbente y evaluadas utilizando Tamis para la detección de la mastitis clínica y el Test de Mastitis de California, en el caso de la mastitis sub-clínica. Luego de realizar la antisepsia del canal con alcohol al 70%, se recolectará 5 ml de leche en tubos estériles y se transportarán refrigeradas al laboratorio.

Aislamiento de cepas del género *Candida*:

El caldo BHI inoculado con los hisopos será incubado a 37° C por 24 horas. Con la ayuda de un asa de platino, se inoculará medio manitol salado y agar Baird Parker (Merck). Lo mismo se hará a partir de las muestras de leche refrigeradas. Las placas así inoculadas se incubarán por 24 horas a 37 °C hasta aparición de colonias características, que se identificarán empleando métodos estándar: tinción de Gram, actividad catalasa, coagulasa y DNAsa. Además, se verificará la morfología de colonias y células en ChromoAgar *Candida*. Se seleccionarán colonias aisladas para conservar a -20 °C.

Identificación convencional de *Candida* spp.:

Los aislados de *Candida* spp. conservados a -20°C o -80°C serán inoculados en medio CHROMagar™ *Candida* (CHROMagar Microbiology, Paris, France), preparado de acuerdo a las instrucciones del fabricante. Luego de 48h a 37°C se emplearán las colonias puras para la identificación preliminar. Con el fin de determinar las

diferencias entre las distintas especies se empleará un método de asimilación de sustancias carbonadas (auxonograma), modificado según Lobaina Rodríguez y col. (31). Alternativamente, se discriminará entre *C. albicans* y *C. dubliniensis* en base a la capacidad de crecimiento en placas con medio Sabouraud Dextrose Agar (SDA) (Difco TM) (Becton Dickinson & Co. Sparks, MD, USA), a 42°C luego de 48 h de incubación en medio caldo Sabouraud hipertónico a 37°C por 96 h (32).

Identificación molecular de cepas de *Candida* spp.:

El ADN genómico total de las diferentes cepas de *Candida* spp. será extraído empleando un kit de extracción comercial (tipo QIA Amp DNA mini kit o similar), siguiendo las instrucciones del fabricante. La secuencia correspondiente a la región ITS será amplificada empleando los cebadores (primers) V9G (5'-TTACGTCCCTGCCCTTTGTA-3') y LS266 (5'-GCATTCCCAAACAACCTCGACTC-3') (33). Para ello emplearemos un kit de amplificación por PCR tipo Promega (conteniendo un buffer de amplificación, Taq DNA polimerasa, MgCl₂ y los 4 dNTPs) al cual le será añadido 40 ng/ml de ADN genómico u 10 pmol/μl de cada cebador. La amplificación se llevará a cabo en un termociclador empleando el siguiente perfil térmico: un ciclo inicial de desnaturalización a 94°C por 5 minutos, seguido de 35 ciclos de desnaturalización a 94°C por 1 minuto, hibridización a 56°C por 30 segundos y extensión a 72°C por 2 minutos. Al finalizar las muestras serán sometidas a un ciclo final de extensión a 72°C por 10 minutos. Los productos de PCR serán verificados por electroforesis en gel de agarosa al 1%. Una vez confirmada la amplificación, los fragmentos serán purificados y sometidos a secuenciación empleando los cebadores directos VG9 e ITS1 (5'-TCCGTAGGTGAACCTGCGG-5') y los cebadores inversos LS266 y ITS4 (5'-TCCTCCGCTTATTGATATGC-3') (33, 34). Para garantizar la exactitud de las secuencias obtenidas, se secuenciará al menos 2 veces en dirección 5' y otras dos en dirección 3'. La secuencia consenso de cada cepa será ensamblada empleando los programas Phred/Phrap y el editor Consed (35, 36). A partir de estas secuencias, se hará una comparación con las secuencias depositadas en las bases de datos públicas (GenBank y CBS database). La asignación a un determinado taxón (especie) se realizará tomando como criterio un valor-e menor a 10⁻⁵ y una identidad mínima del 98% a nivel de la secuencia nucleotídica.

Determinación de factores de virulencia:

Entre los factores de virulencia manifestados por distintas cepas de *Candida* spp. destacan la producción de dos exo-enzimas: las fosfolipasas y las proteasas. La producción de fosfolipasas se determinará según una modificación del método de Price y col. (37). El mismo consiste en cultivar las levaduras en medio SDA por 24h a 37°C y luego transferirlas a medio SDA suplementado con yema de huevo. Al cabo de 48h de crecimiento a 37°C se determinará visualmente la formación de un precipitado alrededor de la zona de crecimiento (resultado positivo). Este ensayo se hará por duplicado. La producción de proteasas se evaluará según el protocolo descrito por Ray y Payne (38). Para ello, los aislados de *Candida* spp. y cultivados por 48h a 26°C en medio SDA serán transferido por repique a placas de medio agar-albúmina de suero bovino (pH 5.0) (39). Las placas así inoculadas se incubarán por 4 días a 26°C y serán entonces cubiertas con ácido tricloroacético al 20% y luego lavadas con solución salina tamponada (PBS pH 7.4). Las placas se teñirán con amido black al 0.6% en metanol:ácido acético:agua (45:10:45) durante 18 h (con tres cambios durante este período de incubación). La presencia de una zona clara alrededor de las colonias se interpretará como un resultado positivo.

Prueba de sensibilidad a antifúngicos:

Con el fin de determinar la posible diseminación de factores de resistencia a antifúngicos entre las poblaciones de *Candida* spp. que circulan en los animales de granja de la Provincia de Cañar, emplearemos un método colorimétrico a partir del estuche comercial SENSITIRE (MCS Diagnostics), según lo descrito por Pfaller y col. (40). En este ensayo determinaremos la sensibilidad de las cepas de *Candida* spp. a los siguientes antifúngicos: 5-fluorocitosina, anfotericina B, fluconazol, itraconazol, ketoconazol y miconazol. Los mismos serán evaluados a dos concentraciones diferentes con el fin de determinar sensibilidad, resistencia o resistencia-intermedia (dosis-dependiente) de cada una de las cepas estudiadas. El método consiste en incubar las levaduras en pocillos que contienen medio de cultivo, suplementado con el indicador colorimétrico de óxido-reducción. Cada pocillo se inoculará con 100 μl de suspensiones en agua destilada estéril de células provenientes de colonias de 48 h en medio CHROMagar®. Al cabo de 24 h a 35°C se hará la

inspección visual de cada placa. Un color rosa y crecimiento visible se interpretará como resultado positivo (cepa resistente), mientras que un color morado se interpretará como negativo (cepa sensible).

F. IMPACTO DEL PROYECTO

23. CONSIDERACIONES ÉTICAS DE LA PROPUESTA

El proyecto planteado no presenta ningún tipo de conflicto bioético. Sin embargo, los dueños de las granjas cuyos animales serán evaluados serán invitados a firmar un documento de consentimiento informado, para formalizar la realización del estudio.

24. RESULTADOS ESPERADOS DEL PROYECTO

OE1) Aislar cepas de diferentes especies del género *Candida* a partir de las fosas nasales de cuyes y de leche de vacas de granja -que presentan mastitis clínica o sub-clínica-, en granjas localizadas en la Provincia de Cañar;

RESULTADOS: Al menos 80 cepas de *Candida* spp. aisladas a partir de las muestras de animales de granjas. Estas cepas serán conservadas a -20 °C para posteriores análisis.

OE2) Caracterizar las cepas aisladas de *Candida* spp. a nivel fenotípico (resistencia a antifúngicos, producción de enzimas hidrolíticas);

RESULTADOS: Al menos 80 aislados puros de *Candida* spp. caracterizadas desde el punto de vista fenotípico, permitiendo así conocer las particularidades de las cepas de este género de Ascomicetos que circulan entre vacas y cuyes de la región estudiada. Esto permitirá estimar el riesgo que este tipo de cepas, potencialmente patógenas y causantes de enfermedades zoonóticas, representan para la salud humana y animal en la región.

OE3) Identificar las cepas de *Candida* spp. mediante métodos moleculares.

RESULTADOS: Al menos 50 cepas de *Candida* spp. que circulan en la región identificadas y distribuidas en un cladograma que indica sus relaciones filogenéticas a partir del análisis de la información generada por métodos moleculares.

25. TRANSFERENCIA Y DIFUSIÓN DE RESULTADOS

Como es bien sabido, no se puede garantizar a priori cuántos artículos (o capítulos de libro) se derivarán de los resultados obtenidos en el curso de un proyecto de investigación. Esto tiene que ver con las particularidades inherentes a la actividad de investigación científica, en un contexto regional y mundial caracterizado por la excelencia y la competencia. Sin embargo, nuestra aspiración es poder publicar al menos un artículo en una revista indexada en Scopus o ISI Web of Science (que pertenezcan, como mínimo, al segundo cuartil, Q2) y otro en una revista indexada en Latindex o Scielo.

26. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1) Fisher MC, Hawkins NJ, Sanglard D, Gurr SJ. Worldwide emergence of resistance to antifungal drugs challenges human health and food security. *Science*. 2018; 739-742

2) Cervera C. Candidemia y candidiasis invasora en el adulto. Formas clínicas y tratamiento. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012; 30:483-91. DOI: 10.1016/j.eimc.2012.02.003

- 3) Cordeiro RA, Oliveira JS, Castelo-Branco DSCM, Teixeira CEC, Marques FJF, Bittencourt PV, Carvalho VL, Bandeira TJPG, Brilhante RSN, Moreira JLB, Pereira-Neto WA, Sidrim JJC, Rochas MFG. *Candida tropicalis* isolates obtained from veterinary sources show resistance to azoles and produce virulence factors. *Med Mycol.* 2015; 53:145-152.
- 4) Hörmansdorfer S, Bauer J. Yeast infection in veterinary medicine. *Contrib Microbiol.* 2000; 5:54-78.
- 5) Brilhante RSN, Alencar LP, Cordeiro AR, Collares DS, Branco MC, Cordeiro CE, Macedo RB, Lima DT, Paiva MAN, Monteiro AJ, Alves ND, Oliveira MF, Sidrim JJC, Rocha MFG. Detection of *Candida* spp. resistant to azoles in the microbiota of rheas (*Rhea americana*): possible implications for human and animal health. *J Med Microbiol.* 2013; 62:889-895
- 6) Cordeiro RA, Bittencourt PV, Brilhante RS, Teixeira CE, Castelo-Branco Des S, Silva ST, De Alencar LP, Souza ER, Bandeira Tde J, Monteiro AJ, Sidrim JJ, Rocha MF. Species of *Candida* as a component of the nasal microbiota of healthy horses. *Med Mycol.* 2018; 51:731-736
- 7) Lamoth F, Lockhart SR, Berkow E, Calandra T. Changes in the epidemiological landscape of invasive candidiasis. *J Antimicrob Chemother.* 2018; 73:4-13.
- 8) Yapar N. Epidemiology and risk factors for invasive candidiasis. *Ther Clin Risk Manag.* 2014; 10: 95-105.
- 9) Dangi YS, Soni MS, Namdeo KP. Oral candidiasis: A review. *Int J Pharm Pharm Sci* 2010; 2: 36-41.
- 10) Costa E, Silva S, Tavarina F, Pintado M. Antimicrobial and antibiofilm activity of chitosan on the oral pathogen *Candida albicans*. *Pathogens.* 2014; 3: 908-919.
- 11) Rozanski P, Pluta M, Rozanska D. Mycological profile of the integumentary system in feline ponies. *Ann Anim Sci.* 2017; 17:1019-1028
- 12) Centers for Disease Control and Prevention. Invasive Candidiasis Statistics. Disponible en: <https://www.cdc.gov/fungal/diseases/candidiasis/invasive/statistics.html>
- 13) Bhattacharya S, Sae-Tia S, Fries BC. Candidiasis and mechanisms of antifungal resistance. *Antibiotics (Basel, Switzerland).* 2020; 9(6): 312. <https://doi.org/10.3390/antibiotics9060312>
- 14) Sudjana AN, Carson CF, Carson KC, Riley TV, Hammer KA. *Candida albicans* adhesion to human epithelial cells and polystyrene and formation of biofilm is reduced by sub-inhibitory *Melaleuca alternifolia* (tea tree) essential oil. *Med Mycol.* 2012; 50(8): 863-70. doi:10.3109/13693786.2012.683540.
- 15) Deorukhkar SC, Saini S, Mathew S. Virulence Factors Contributing to Pathogenicity of *Candida tropicalis* and Its Antifungal Susceptibility Profile. *Int J Microbiol.* 2014. Article ID 456878, 6 pages, 2014. doi:10.1155/2014/456878

- 16) Andreola P, Demathé A, Galafassi D et al. Estudio comparativo entre a produção de fosfolipases extracelulares e proteinases do gênero *Candida* isoladas a partir de infecções de cavidade oral. *Rev. Odontol. UNESP*. 2016; 45(4): 219-226.
- 17) Cotter G, Kavanagh K. Adherence mechanisms of *Candida albicans*. *Br J Biomed Sci*. 2000; 57 (3): 241-249.
- 18) Mattei A, Alves S, Severo C et al. Determination of germ tube, phospholipase, and proteinase production by bloodstream isolates of *Candida albicans*. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 2013; 46(3): 340-342.
- 19) Singh A, Verma R, Murari A, Agrawal A. Oral candidiasis: An overview. *J Oral Maxillofac Pathol*. 2014; 18: S81-5.
- 21) Sheikh N, Jahagirdar V, Kothadia S, Nagoba B. Antifungal drug resistance in *Candida* species. *Eur J Gen Med*. 2013; 10: 254-258.
- 22) Nirmala MJ, Mukherjee A, Chandrasekaran N. Improved efficacy of fluconazole against candidiasis using bio-based microemulsion technique. *Biotechnol Appl Biochem*. 2013; 60(4): 417-429.
- 23) Gutiérrez-Martínez MJ, Araiza-Santibáñez J, Hernández MA et al. Estudio in vitro de antimicóticos contra cepas de *Candida* aisladas de pacientes del Hospital General de México OD. *Dermatol Rev Mex*. 2012; 56(2): 93-101.
- 24) Coronado-Castellote L, Jiménez-Soriano Y. Clinical and microbiological diagnosis of oral candidiasis. *J Clin Exp Dent*. 2013; 5(5): e279–e286.
- 25) Dineshshankar J, Sivakumar M, Karthikeyan M, Udayakumar P, Shanmugam K T, Kesavan G. Immunology of oral candidiasis. *J Pharm Bioall Sci*. 2014; 6, Suppl S1:9-12.
- 26) Jain P, Khan ZK, Bhattacharya E, Ranade SA. Variation in random amplified polymorphic DNA (RAPD) profiles specific to fluconazole-resistant and -sensitive strains of *Candida albicans*. *Diag Microbiol Infect Dis*. 2001; 41:113-119.
- 27) Dassanayake RS, Samaranayake LP. Amplification-based nucleic acid scanning techniques to assess genetic polymorphism in *Candida*. *Crit Rev Microbiol*. 2003; 29: 1-24.
- 28) Song X, Eribe ER, Sun J, Hansen BF, Olsen I. Genetic relatedness of oral yeasts within and between patients with marginal periodontitis and subjects with oral health. *J Periodon Res*. 2005; 40: 446-452.
- 29) Edelmann A, Krüger M, Schmid J. Genetic relationship between human and animal isolates of *Candida albicans*. *J Clin Microbiol*. 2005; 43: 6164–6166. <https://doi.org/10.1128/JCM.43.12.6164-6166.2005>
- 30) Dworecka-Kaszak B, Biegańska MJ, Dąbrowska I. Occurrence of various pathogenic and opportunistic fungi in skin diseases of domestic animals: a retrospective study. *BMC Vet Res*. 2020; 16, 248. <https://doi.org/10.1186/s12917-020-02460-x>

- 31) Lobaina Rodríguez T, Zhurbenko R, Rodríguez Martínez C, Zayas Ruíz Y, Rodríguez Rodríguez A. Identificación de especies de *Candida* de importancia clínica con un método auxonograma modificado. *Rev Cubana Med Trop.* 2010; 62(1): 66-81.
- 32) Alves SH, Pipolo Milan E, De Laet Sant'Ana P, Oliveira LO, Santurio JM, Colombo AL. Hypertonic Sabouraud broth as a simple and powerful test for *Candida dubliniensis* screening. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2002; 43: 85-6.
- 33) van den Ende AHG, de Hoog GS. Variability and molecular diagnostics of the neurotropic species *Cladophialophora bantiana*. *Stud Mycol.* 1999; 43: 151-62.
- 34) White TJ, Bruns S, Lee S, Taylor J. Amplification and direct sequencing of fungal ribosomal RNA genes for phylogenetics. En: Innis MA, Gelfand DH, Sninsky JJ, White TJ, (Eds). *PCR protocols: a guide to methods applications.* New York: Academic Press Inc; 1990. pp. 315-322.
- 35) Ewing B, Green P. Base-calling of automated sequencer traces using phred. II. Error probabilities. *Genome Res.* 1998; 8: 186-94.
- 36) Gordon D, Abajian C, Green P. Consed: a graphical tool for sequence finishing. *Genome Res.* 1998; 8: 195-202.
- 37) Price MF, Wilkinson ID, Gentry LO. Plate method for detection of phospholipase activity in *Candida albicans*. *Sabouraudia* 1982; 20: 7-14.
- 38) Ray TL, Payne CD. Comparative production and rapid purification of *Candida* acid proteinase from protein supplemented cultures. *Infect Immun.* 1990; 58: 508-514.
- 39) Staib F. Serum-proteins as nitrogen source for yeast-like fungi. *Sabouraudia.* 1965; 4: 187-193.
- 40) Pfaller MA, Chaturvedi V, Diekema DJ et al. Comparison of the Sensititre YeastOne colorimetric antifungal panel with CLSI microdilution for antifungal susceptibility testing of the echinocandins against *Candida* spp., using new clinical breakpoints and epidemiological cutoff values. *Diagnost Microbiol Infect Dis.* 2012; 73 (4): 365 - 368.

G. ANEXOS

Planilla de anexos del Proyecto

```
[[{"title": "Anexos Proyecto Candida en animales de granja en Ca\u00f1a", "comment": "", "size": "96.925", "name": "Anexos%20Proyecto%20Candida%20Mayo%202021.xlsx", "filename": "fu_xdapqqnvtf2x7uh", "ext": ".xlsx"}]]
```

Número de Archivos: 1

Documentación adicional

Número de archivos: 0