

**UNIVERSIDAD DE HUANUCO**  
**ESCUELA DE POSGRADO**  
PROGRAMA ACADÉMICO DE DOCTORADO EN  
CIENCIAS DE LA SALUD



---

**TESIS**

---

**“EFECTO ANTIFÚNGICO DEL ACEITE DE CANELA EN  
COMPARACIÓN CON NISTATINA, COMO TRATAMIENTO DE  
CANDIDA ALBICANS HUÁNUCO 2017”.**

---

PARA OPTAR EL GRADO ACADÉMICO DE DOCTORA EN  
CIENCIAS DE LA SALUD

AUTORA: Mendoza Vilca, Lucy Elizabeth

ASESORA: Rodríguez Acosta, Gladys Liliana

HUÁNUCO – PERÚ  
2020

### TIPO DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN:

- Tesis (X)
- Trabajo de Suficiencia Profesional ( )
- Trabajo de Investigación ( )
- Trabajo Académico ( )

**LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN:** Salud Pública

**AÑO DE LA LÍNEA DE INVESTIGACIÓN** (2018 - 2019)

### CAMPO DE CONOCIMIENTO OCDE:

**Área:** Ciencias médicas, Ciencias de la salud

**Sub Área:** Ciencias de la Salud

**Disciplina:** Medicina tropical

### DATOS DEL PROGRAMA:

Nombre del Grado/Título a recibir: Doctora en Ciencias de la Salud

Código del Programa: P24

Tipo de Financiamiento:

- Propio (X)
- UDH ( )
- Fondos Concursables ( )

### DATOS DEL AUTOR:

Documento Nacional de Identidad (DNI): 06711494

### DATOS DEL ASESOR:

Documento Nacional de Identidad (DNI): 22404125

Grado/Título: Doctora en ciencias de la salud

Código ORCID: 0000-0002-4021-2361

### DATOS DE LOS JURADOS:

Nº	APELLIDOS Y NOMBRES	GRADO	DNI	Código ORCID
1	Palacios Zevallos, Julia Marina	Doctora en ciencias de la salud	22407304	0000-0002-1160-4032
2	Damaso Mata, Bernardo Cristóbal	Doctor en medicina	08879694	0000-0002-6268-1644
3	Alvarado Villacorta, Selmira Antonieta	Doctora en ciencias de la educación	22412919	0000-0003-4937-1614



## ACTA DE SUSTENTACIÓN DEL GRADO DE DOCTORA EN CIENCIAS DE LA SALUD

En la ciudad Universitaria la Esperanza, en el auditorio de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad de Huánuco, a los dieciséis días del mes de noviembre del año dos mil diecinueve, siendo las 12:00 horas, los Jurados, docentes en la Universidad de Huánuco, Dra. Julia Marina Palacios Zevallos, **Presidenta**, Dr. Bernardo Dámaso Mata, **Secretario**, y Dra. Selmira Alvarado Villacorta, **Vocal** respectivamente; nombrados mediante Resolución N° 699-2019-D-EPG-UDH, de fecha catorce de noviembre del año dos mil diecinueve y el aspirante al Grado Académico de Doctora, **Lucy Elizabeth MENDOZA VILCA**.

Luego de la instalación y verificación de los documentos correspondientes, la Presidenta del jurado invitó a la graduando a proceder a la exposición y defensa de su tesis intitulada: **"EFECTO ANTIFÚNGICO DEL ACEITE DE CANELA EN COMPARACIÓN CON NISTATINA COMO TRATAMIENTO DE CANDIDA ALBICANS HUÁNUCO 2017"**, para optar el Grado Académico de Doctora en Ciencias de la Salud.

Dicho acto de sustentación se desarrolló en dos etapas: exposición y absolución de preguntas; procediéndose luego a la evaluación por parte de los miembros del jurado.

Habiendo absuelto las objeciones que le fueron formuladas por los miembros del Jurado y de conformidad con las respectivas disposiciones reglamentarias, procedieron a deliberar y calificar, declarándolo (a) aprobada Por unanimidad con el calificativo cuantitativo de 17 y cualitativo de muy bueno (Art. 54).

Siendo las 13:30 horas del día 16 del mes de noviembre del año 2019, los miembros del Jurado Calificador firman la presente Acta en señal de conformidad.

**PRESIDENTA**

Dra. Julia Marina Palacios Zevallos

**SECRETARIO**  
Dr. Bernardo Dámaso Mata

**VOCAL**  
Dra. Selmira Alvarado Villacorta

## **DEDICATORIA**

Esta tesis se la dedico a mi Dios quién supo guiarme por el buen camino, darme fuerzas para seguir adelante y no desmayar ante los problemas que se presentaban, enseñándome a encarar las adversidades sin perder nunca la dignidad ni desfallecer en el intento.

A mi familia; por quienes soy lo que soy. Para mis padres por su apoyo, consejos, comprensión, amor, ayuda en los momentos difíciles, y por ayudarme con los recursos necesarios para estudiar. Les debo todo lo que soy como persona: valores, principios, carácter, empeño, perseverancia y coraje para conseguir mis objetivos.

A mis hermanos por estar siempre presentes, acompañándome para poderme realizar. A mi Mama quien ha sido y es mi motivación, inspiración y felicidad.

## **AGRADECIMIENTOS**

Agradezco a Dios por protegerme durante todo mi camino y darme fuerzas para superar obstáculos y dificultades a lo largo de toda mi vida.

A mi madre, que con su demostración de una madre ejemplar me ha enseñado a no desfallecer ni rendirme ante nada y siempre perseverar a través de sus sabios consejos.

A mis amigas por haber logrado nuestro gran objetivo con mucha perseverancia, por demostrarme que podemos ser grandes amigos y compañeros de trabajo a la vez.

Al asesor de tesis, por su valiosa guía y asesoramiento a la realización de la misma.

Gracias a todas las personas que ayudaron directa e indirectamente en la realización de esta tesis.

# ÍNDICE

DEDICATORIA.....	ii
AGRADECIMIENTOS .....	iii
ÍNDICE .....	iv
ÍNDICE DE TABLAS.....	vi
INDICE DE GRÁFICO .....	vii
RESUMEN.....	viii
SUMMARY .....	ix
RÉSUMÉ .....	x
INTRODUCCIÓN.....	xi
CAPÍTULO I.....	14
1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	14
1.1 Descripción del problema.....	14
1.2 Formulación del problema:.....	15
1.3 Objetivo General: .....	15
1.3.1 Específicos: .....	15
1.4 Trascendencia de la investigación/Justificación.....	16
CAPÍTULO II.....	17
2 MARCO TEÓRICO .....	17
2.1 Antecedentes de la Investigación:.....	17
2.1.1 Ámbito Internacional:.....	17
2.1.2 Antecedentes Nacionales: .....	21
2.2 Bases Teóricas.....	24
2.2.1 Medicamentos Fitoterápicos.....	24
2.2.2 Composición Química de la Canela.....	27
2.2.3 Características Generales .....	31
2.2.4 Tipos de Candida.....	32
2.3 Bases Filosóficas .....	45
2.3.1 Relevancia Teórica, Social y Práctica.....	45
2.4 Definiciones Conceptuales:.....	49
2.5 Sistema de Hipótesis.....	50
2.5.1 Hipótesis General: .....	50
2.5.2 Hipótesis Específicas:.....	50

2.6	Sistema de Variables: .....	51
2.6.1	Variable Independiente: .....	51
2.6.2	Variable Dependiente: .....	51
2.6.3	Variables Intervinientea: .....	51
2.7	Operacionalización de variables.....	51
CAPÍTULO III.....		52
3	METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN.....	52
3.1	Tipo de investigación.....	52
3.1.1	Enfoque: .....	52
3.1.2	Alcance o Nivel .....	52
3.1.3	Diseño de la investigación. ....	52
3.2	Población y Muestra.....	53
3.2.1	Población:.....	53
3.2.2	Muestra:.....	53
3.3	Técnicas e instrumentos de recolección de datos.....	53
3.3.1	Técnica e Instrumento .....	53
3.3.2	Protocolo Experimental.....	54
3.4	Técnicas para el procesamiento y análisis de la información... 56	
3.4.1	Recolección y organización de datos: .....	56
3.4.2	Procesamiento de los datos:.....	56
3.4.3	Interpretación de Datos y Resultados:.....	57
CAPÍTULO IV .....		58
4	RESULTADOS .....	58
CAPÍTULO V .....		65
5	DISCUSIÓN.....	65
5.1	En qué consiste la solución del problema .....	65
5.2	Sustentación coherente y consistente de su propuesta .....	65
5.3	Propuesta de Nuevas Hipótesis .....	67
5.4	Aportes Científicos .....	67
CONCLUSIONES.....		68
RECOMENDACIONES .....		69
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....		70
ANEXOS.....		75

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla N° 1 MEDICIÓN DE HALOS DE CRECIMIENTO DE CÁNDIDA ALBICANS EMPLEANDO ACEITE DE CANELA AL 25%, 50% Y 100%, Y NISTATINA. HOSPITAL REGIONAL HERMILIO VALDIZÁN – HUÁNUCO – 2017 .....	58
Tabla N° 2 PUNTAJES OBTENIDOS DE LOS TRATAMIENTOS .....	59
Tabla N° 3 SIGNIFICATIVIDAD ESTADÍSTICA DE LOS TRATAMIENTOS ....	60
Tabla N° 4 PRUEBAS POST HOC (Posteriori).....	61
Tabla N° 5 SUBCONJUNTOS HOMOGÉNEO .....	63



## INDICE DE GRÁFICO

<b>Gráfico N° 1</b>	Gráficos de promedios de los tratamientos.....	64
---------------------	--	----

## RESUMEN

La presente investigación aborda el campo clínico del comportamiento de las cepas del hongo candida albicans, causantes de infecciones oportunistas en pacientes inmuno suprimidos, así como de las alternativas terapéuticas empleando medicina natural (Aceite de Canela) así como de fármacos (Nistatina), en el tratamiento anti fúngico.

En el Capítulo I, se hace referencia al planteamiento del problema, señalando la formulación del mismo, los objetivos y la trascendencia de la investigación.

El Capítulo II se hace referencia al marco teórico, precisando los conocimientos teóricos, epistemológicos, enfoques, teorías, modelos y fundamentos paradigmáticos correspondientes a la problemática evidenciada en los hallazgos de laboratorio respecto a las cepas y sus efectos en el ser humano.

En el Capítulo III se señala el marco metodológico indicando el tipo de investigación, población, muestra; así mismo de las técnicas e instrumentos de recolección de datos, procesamiento y análisis de la información obtenida durante el desarrollo de la investigación.

En el Capítulo IV se señalan los resultados o hallazgos de la investigación; finalmente en el Capítulo V se precisa la discusión y contrastación de los resultados.

El estudio concluyó en que existen diferencias significativas entre el aceite de canela y la nistatina, empleadas en el tratamiento anti fungicida de la candida albicans, en concentraciones al 50% y 100%, pero no existen diferencias significativas al 25% del aceite de canela.

**Palabras Claves:** Canela, Nistatina, Cándida Albicans, Candidiasis, Antifúngico

## SUMMARY

The present investigation deals with the clinical field of the behavior of the candida albicans fungus strains, causing opportunistic infections in immunocompromised patients, as well as the therapeutic alternatives using natural medicine (Cinnamon Oil) as well as drugs (Nystatin), in the anti fungal treatment.

In Chapter I, reference is made to the approach to the problem, indicating the formulation of the problem, the objectives and the importance of the research.

Chapter II makes reference to the theoretical framework, specifying the theoretical knowledge, epistemological, approaches, theories, models and paradigmatic foundations corresponding to the problematic evidenced in the laboratory findings regarding the strains and their effects in the human being.

In Chapter III the methodological framework is indicated indicating the type of research, population, sample; likewise of the techniques and instruments of data collection, processing and analysis of the information obtained during the development of the investigation.

Chapter IV shows the results or findings of the investigation; finally in Chapter V the discussion and comparison of the results is required.

The study concluded that there are significant differences between cinnamon oil and nystatin, used in the anti fungicide treatment of candida albicans, in concentrations of 50% and 100%, but there are no significant differences significant differences to 25% of the oil of cinnamon.

**Key Words:** Cinnamon, Nystatin, Candida Albicans, Candidiasis, Antifungal

## RÉSUMÉ

Cette enquête porte sur le comportement clinique sur le terrain des souches de *Candida albicans*, ce qui provoque des infections opportunistes chez les patients immunodéprimés, et les supprimé alternatives thérapeutiques à l'aide de la médecine naturelle (cannelle huile) et la drogue (nystatine), en traitement anti fongique.

Dans le chapitre I, référence à aborder le problème, en montrant à la formulation de ceux-ci, les objectifs et l'importance de la recherche.

Le chapitre II fait référence au cadre théorique, en précisant les connaissances théoriques, épistémologiques, des approches, des théories, des modèles et des fondations correspondant paradigmatiques aux problèmes constatés par les résultats de laboratoire concernant les souches et leurs effets sur les humains.

Au chapitre III, le cadre méthodologique est indiqué en indiquant le type de recherche, la population, l'échantillon; de même des techniques et instruments de collecte de données, de traitement et d'analyse des informations obtenues au cours du développement de l'enquête.

Le chapitre IV montre les résultats ou les conclusions de l'enquête; enfin au chapitre V, la discussion et la comparaison des résultats sont nécessaires.

L'étude a conclu qu'il existe des différences significatives entre l'huile de cannelle et nystatine, utilisés dans le traitement de *Candida albicans* anti fongicide à des concentrations de 50% et 100%, mais aucune différence significative des différences significatives à 25% d'huile cannelle

**Mots Clés:** Cannelle, Nystatine, *Candida Albicans*, Candidose, Antifongique

## INTRODUCCIÓN

La *Candida albicans* es considerada como un agente patógeno primario en la patogenia de la Candidiasis. Es ciertamente una enfermedad de distribución universal, que puede establecerse en personas de cualquier sexo, de todas las edades, desde lactantes hasta adultos mayores. Es el principal causante de infecciones micóticas oportunistas. (1)

Constituye un grupo de infecciones causada por un hongo oportunista del género *Candida*, que puede tener diversas expresiones: cutánea, oral, gastrointestinal, sistema respiratorio y genitales. Es en este contexto que en las últimas décadas se viene investigando alternativas naturales de terapéutica farmacológica a través del uso de plantas, con propiedades anti fúngicas como una alternativa de tratamiento.

El aceite de canela ha sido empleado de manera empírica; como medicina natural, así mismo la nistatina por prescripción médica como alternativa terapéutica farmacológica motivo por el cual formulamos la siguiente interrogante: ¿Cuál es el efecto anti fúngico del aceite de canela en sus diferentes concentraciones y la nistatina al 100%, como tratamientos para la *Candida albicans* - Huánuco 2017?

Así mismo en su especificidad nos interrogarnos sobre:, i) ¿Cuál es el efecto del aceite de canela a una concentración del 25% en el tratamiento de *Candida albicans*?, ii) ¿Cuál es el efecto del aceite de canela a una concentración del 50% en el tratamiento de *Candida albicans*?, iii) ¿Cuál es el efecto del aceite de canela a una concentración del 100% en el tratamiento anti fúngico de la *Candida albicans*? ¿Cuál es el efecto de la Nistatina a una concentración del 100% en el tratamiento anti fúngico de la *Candida albicans*?

La investigación tiene a su vez, como objetivo general: Determinar el efecto anti fúngico del aceite de canela en sus diferentes concentraciones y la nistatina al 100%, como tratamientos para la *Candida albicans* - Huánuco 2017. Como objetivos específicos: i) Determinar el efecto del aceite de canela

a una concentración del 25% en el tratamiento de *Candida albicans*. ii) Determinar el efecto del aceite de canela a una concentración del 50% en el tratamiento de *Candida albicans*. iii) Determinar el efecto del aceite de canela a una concentración del 100% en el tratamiento anti fúngico de la *Candida albicans*. iv) Determinar el efecto de la Nistatina a una concentración del 100% en el tratamiento anti fúngico de la *Candida albicans*.

Respecto a la trascendencia del estudio, podemos afirmar que la investigación aborda una problemática creciente en la epidemiología de infecciones oportunistas causadas por hongos.

En ese contexto el los resultados de la investigación; permitirán identificar alternativas terapéuticas para el tratamiento de este tipo de hongo.

La investigación plantea como hipótesis general:

**H<sub>a</sub>:** Existen diferencias significativas entre el aceite de canela en concentraciones del 25, 50 y 100% y la nistatina al 100%; en el tratamiento anti fúngico de la *Candida albicans*.

**H<sub>0</sub>:** No existen diferencias significativas entre el aceite de canela en concentraciones del 25, 50 y 100% y la nistatina al 100%; en el tratamiento anti fúngico de la *Candida albicans*.

Se planteó un estudio de enfoque cuantitativo, de nivel explicativo con un diseño experimental ANOVA empleando la prueba de Tukey. El estudio es además de tipo observacional; prospectivo y transversal.

Se realizaron cultivos en agar sabouraud de diferentes especímenes clínicos para obtener cepas de *Candida albicans*, en el laboratorio microbiología del Hospital Regional Hermilio Valdizán Medrano de la ciudad de Huánuco.

Se cultivaron 40 muestras en agar sabouraud durante 48 horas y a temperatura ambiente por 15 días, al cabo de este tiempo las colonias

desarrolladas fueron sometidas a la prueba de tubo germinativo para la identificación de *Candida albicans*. Se determinó invitro la efectividad anti fúngica del aceite de canela, por el método de difusión en agar.

Se colocaron los discos de sensibilidad preparados con aceite de canela a las concentraciones de 100%, 50% y 25 %, más los discos de nistatina a 100 UI, se realizó una sola lectura registrando el diámetro de los halos de inhibición.

Se evaluó la efectividad en función al diámetro del halo de inhibición de crecimiento de *Candida albicans*. Se usó un instrumento de recolección de datos validado. Se tuvo en cuenta las consideraciones bioéticas y jurídico legales.

En el análisis inferencial se empleó el Análisis de la varianza (**ANOVA**), en el cual la varianza está particionada en ciertos componentes debidos a diferentes variables explicativas; así como el Test HSD (Honestly-significant-difference) de **TUKEY** test de comparaciones múltiples. (2)

Dicha prueba permitió comparar las medias de las t niveles del tratamiento con un nivel de significancia del 5% y un nivel de confiabilidad del 95%. Se utilizó el software SPSS versión 25.

Los hallazgos de la investigación fueron consignados en tablas y gráficos estadísticos, analizados y contrastados valorando la coherencia con investigaciones similares y alineados a los objetivos del estudio, así como del hallazgo de las hipótesis elevadas a tesis, luego del proceso de investigación científica.

El estudio concluyó en que el aceite de canela al 100 % tiene diferente efectividad que la nistatina al 100 UI. En una concentración al 50 % se observó diferente efectividad a la nistatina, sin embargo, en una concentración al 25 % la efectividad es similar a la encontrada en la nistatina.

# CAPÍTULO I

## 1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

### 1.1 Descripción del problema

La *Candida Albicans* es un hongo microscópico unicelular patógeno oportunista que se encuentra ampliamente distribuido en la naturaleza, su virulencia se debe a un conjunto de factores relacionados con su capacidad para evadir los mecanismos de defensa del hospedador y el tratamiento antifúngico y de lesionar las células y tejidos

El abordaje terapéutico farmacológico con nistatina es una alternativa; sin embargo debemos reparar en que en la naturaleza existen aceites esenciales en los vegetales. Su importancia radica en que estas sustancias son principios activos de acción muy potente a pequeñas dosis. Así, los aceites esenciales han gozado siempre de buena reputación como agentes antivirales, antimicóticos y antimicrobianos.

Tradicionalmente uno de los aceites esenciales más recomendados en casos de infecciones por *Candida* ha sido el aceite de canela presente en la corteza de canela.

En el Hospital Regional Hermilio Valdizán, ubicado en la región de Huánuco; y a donde concurre población de los estratos económicos menos favorecidos; se ha identificado la presencia de *Candida albicans* en el ser humano, actuando como un agente patógeno oportunista.

El presente estudio plantea la pertinencia de experimentar con sustancias como la nistatina y el aceite de canela como alternativa, esta última – en acciones terapéuticas.



## **1.2 Formulación del problema:**

La investigación busca responder a la siguiente interrogante:

### **General:**

¿Cuál es el efecto anti fúngico del aceite de canela en sus concentraciones del 25%, 50%, 100% y la nistatina al 100%, como tratamientos para la candida albicans - Huánuco 2017?

### **Específicos:**

- a) ¿Cuál es el efecto del aceite de canela a una concentración del 25% en el tratamiento anti fúngico de Cándida Albicans?
- b) ¿Cuál es el efecto del aceite de canela a una concentración de 50% en el tratamiento anti fúngico de Cándida Albicans?
- c) ¿Cuál es el efecto del aceite de canela a una concentración de 100% en el tratamiento anti fúngico de Cándida Albicans?
- d) ¿Cuál es el efecto de la Nistatina a una concentración de 100% en el tratamiento anti fúngico de Cándida Albicans?

## **1.3 Objetivo General:**

Determinar el efecto anti fúngico del aceite de canela en sus concentraciones del 25%, 50%, 100% y la nistatina al 100%, como tratamientos para la candida albicans - Huánuco 2017.

### **1.3.1Específicos:**

- a) Determinar el efecto del aceite de canela a una concentración de 25% en el tratamiento anti fúngico de Cándida Albicans.

- b) Determinar el efecto del aceite de canela a una concentración de 50% en el tratamiento anti fúngico de *Cándida Albicans*.
- c) Determinar el efecto del aceite de canela a una concentración de 100% en el tratamiento anti fúngico de *Cándida Albicans*.
- d) Determinar el efecto de la Nistatina a una concentración de 100% en el tratamiento anti fúngico de *Cándida Albicans*.

#### **1.4 Trascendencia de la investigación/Justificación**

El estudio, aborda una problemática creciente en la epidemiología de infecciones oportunistas causadas por hongos. Los resultados de la investigación; permitirán identificar alternativas terapéuticas para el tratamiento de este tipo de hongo.

## CAPÍTULO II

### 2 MARCO TEÓRICO

#### 2.1 Antecedentes de la Investigación:

##### 2.1.1 Ámbito Internacional:

- En Ecuador. Aizaga, S. (1017) realizó el estudio: “Efecto antifúngico del Aceite Esencial de Canela (*Cinnamomum zeylanicum*) al 25%,50%,75% y 100% sobre *Candida albicans*”; para ello el aceite esencial de canela fue extraído mediante método de Destilación por arrastre de vapor utilizando componentes como tween 20 y glicerina, en concentraciones 25%,50%,75% y 100%. (3)

Se aisló la cepa y se sembró en 16 cajas Petri de agar MuellerHinton a través del Método Difusión en Disco, colocando cada una de las concentraciones en cada caja, con un grupo control positivo (Nistatina) y un grupo control negativo (suero fisiológico), a las cuales se las llevó a incubar a 37° C, durante 24 horas.

En laboratorio, se procedió a realizar 16 repeticiones de cada concentración del aceite, obteniéndose 64 tratamientos del grupo experimental. Se identificó que el aceite esencial de canela al 100% tuvo mayor valor en comparación con las otras tres concentraciones con un halo de inhibición promedio de 24,06 mm.

El estudio llegó a la conclusión de que el aceite esencial de canela al 100% presentó un efecto antifúngico de la *Candida albicans*, superior a las otras concentraciones realizadas. (3)

- En Ecuador. Zambrano María. (2014). Realizó el estudio titulado: “Determinación de la actividad antimicótica in vitro del extracto de

tomillo (*thymus vulgaris*) en comparación con la nistatina y el gluconato de clorhexidina al 0,2% sobre cepas de *candida albicans*.”, para ello a través del método de difusión en disco, in vitro, evaluó el aceite en concentraciones al 25%, 50%, 75% y 100% empleando como controles positivos la nistatina y gluconato de clorhexidina al 0,2% y el negativo el tween 80.(4)

Se identificó el grado de sensibilidad bacteriana valorando el tamaño del halo de inhibición a las 72 horas cualitativamente y cuantitativamente determinando que el microorganismo mostró ser muy sensible al aceite esencial al 75%, en tanto que con la clorhexidina y la nistatina la sensibilidad fue intermedia. Para dicho estudio empleó las pruebas de Kruskal Wallis y la de U Mann Whitney.

El estudio concluyó en que se ha evidenciado la efectividad antimicótica del aceite esencial de *Thymus vulgaris* “Tomillo en comparación con la nistatina y la clorhexidina frente al hongo en mención.(4)

- En Tailandia. 2005. Matan N., Rimkeeree H., Mawson A., Chompreda P., Porker M. realizaron un estudio sobre la “Actividad antimicrobiana de los aceites de canela y clavo de olor modificados en condiciones de ambiente”, a fin de conocer la efectividad de las mezclas de aceites de canela y clavo de olor.(5)

El estudio seleccionó cuatro especies de hongos (*Aspergillus flavus*, *Penicillium roqueforti*, *Mucor plumbeus* y *Eurotium* sp.), cuatro especies de levaduras (*Debaryomyces hansenii*, *Pichia membranaefaciens*, *Zygosaccharomyces rouxii* y *Candida lipolytica*), así como dos especies de bacterias (*Staphylococcus aureus* y *Pediococcus halophilus*) inoculados por separado en placas de agar.

Las placas de agar fueron selladas en una bolsa de barrera y se expusieron a aceites volátiles esenciales bajo una modificación en la esfera de O<sub>2</sub> bajo (<0.05 - 10%) y alto CO<sub>2</sub> (20% o 40%), siendo el resto N<sub>2</sub>. *A. flavus* y *Eurotium* sp, demostrando estos ser los microorganismos más resistentes.

Los aceites de canela y el clavo de olor que se agregan entre 1000 y 4000 AL en una proporción de 1: 1 se probaron al mínimo volumen inhibitorio contra mohos y levaduras. La fase gaseosa por encima de 1000 AL de la mezcla de aceite inhibió el crecimiento de *C. lipolytica* y *P. membranaefaciens*; 2000 AL inhibió el crecimiento de *A. flavus*, *P. roqueforti*, *M. plumbeus*, *Eurotium* sp., *D. hansenii* y *Z. rouxii*, mientras que la inhibición de *A. flavus* requirió la adición de 4000 AL. El estudio concluyó en que las proporciones más altas de aceite de canela / aceite de clavo de olor fueron más efectivas para inhibir el crecimiento de *A. flavus*. (5)

- En Ecuador, Valverde P. (2017), realizó el estudio: "Efectividad antimicótica del aceite esencial de orégano de las provincias de Chimborazo y Santa Elena al 100% de concentración sobre la *Candida albicans*".(6)

El estudio permitió identificar que ambos aceites esenciales de orégano mostraron diferencias significativas sobre las levaduras en comparación con nistatina.

A partir de dichos hallazgos, la investigación concluyó en que el aceite esencial obtenido de los oréganos provenientes de las provincias de Chimborazo y Santa Elena revelaron valores alto nivel de efectividad, antimicótica frente a *Candida albicans*.(6)

- En Estados Unidos. Simi C., Sokovic M., Ristic M, Grujic J., Vukojevic J., Marin P. (2004) realizaron un estudio sobre "Cinnamaldehyde como componente activo del Aceite de Canela"; para determinar la actividad

antifúngica de los aceites esenciales de *Aniba rosaeodora*, *Laurus nobilis*, *Sassafras albidum* y *Cinnamomum zeylanicum*. Para ello, investigó 17 micromicetos. Entre las especies de hongos probadas se encontró la intoxicación por alimentos, hongos de deterioro, patógenos de plantas y animales. (7)

Para determinar las concentraciones fungistáticas y fungicidas (MIC y MFC) se utilizaron pruebas de macrodilución y microdilución. Linalool fue el componente principal en el aceite esencial de *A. rosaeodora*, mientras que el 1.8-cineol fue dominante en *L. nobilis*.

En *sassafras*, el aceite esencial de safrol fue el componente principal y en el aceite de *C. zeylanicum* el componente principal fue el trans-cinnamaldehído.

El estudio concluyó en que el aceite esencial de canela mostró la actividad antifúngica más fuerte.

- En Ecuador. Montero, M; Revelo J; Avilés-Esquivel, D; Valle, E y Guevara-Freire, G, (2017), realizaron el estudio: “Efecto Antimicrobiano del Aceite Esencial de Canela (*Cinnamomum zeylanicum*) sobre Cepas de *Salmonella*”. (8)

El estudio permitió identificar el efecto antimicrobiano del aceite esencial de canela (*Cinnamomum zeylanicum*) sobre cepas de *Salmonella choleraesuis* y *Salmonella typhimurium* fue investigado. El aceite de canela se obtuvo a través del método de destilación por arrastre de vapor y sometido a decantación, almacenándolo en refrigeración a 4 °C. Se aplicó un diseño completamente al azar con cinco tratamientos (10, 30, 50, 70, 90% de aceite de canela) y cinco repeticiones. La Concentración Mínima Inhibitoria determinada del extracto se verificó al 50, 70 y 90% del aceite. Se observó en agar Mueller-Hinton cero crecimientos de colonias con respecto a la Concentración Bactericida Mínima.

El estudio concluyó en que la cepa *Salmonella typhimurium* presentó mayor sensibilidad al aceite de canela que la cepa *Salmonella choleraesuis*, en referencia al diámetro de los halos de sensibilidad.

### **2.1.2 Antecedentes Nacionales:**

- En Trujillo. Aguilar K. (2016), realizó el estudio: “Efecto sinérgico antifúngico del aceite esencial de canela “*cinnamomum verum*” solo y acompañado con ketoconazol en cepas de *Candida albicans*. estudio in vitro”. (9)

El estudio identificó que el hongo *Cándida albicans* frente al aceite esencial de *Cinnamomun verum* “canela” es sumamente sensible a concentraciones al 25%, 50%, 75% y 100%. El halo inhibitorio del aceite esencial de canela a un 100 % es igual a la acción del ketoconazol, por lo que concluyó en que el aceite esencial obtenido de la corteza de *Cinnamomun verum* “canela” posee una fuerte actividad antimicótica in vitro frente a *Cándida albicans*.

- En Puno. Salas A. (2016). Realizó el estudio: “Efecto antimicótico del aceite esencial de *minthostachys mollis* (muña) en cepas de *Cándida albicans*. Identificó una concentración inhibitoria adecuada de 1ml/250ul (T6), resultando ser superior con un diámetro de halo de inhibición mayor, en comparación al Fluconazol (control positivo).(10)

El estudio concluyó en que el aceite de *Minthostachys mollis* tiene efecto antimicótico sobre cepas de *Cándida albicans*.

- En Lima. Barrientos, L. (2017). Realizó el estudio: “Actividad antibacteriana del aceite esencial de canela (*cinnamomum zeylanicum*) en comparación a la clorhexidina al 0.12% sobre cepas de *Streptococcus mutans*. (11)

El estudio buscó conocer la actividad antibacteriana del aceite esencial de *Cinnamomum zeylanicum* (canela) en comparación a la

clorhexidina al 0,12% sobre *Streptococcus mutans* ATCC 25175 “in vitro”.

El aceite esencial se obtuvo utilizando el método de destilación por arrastre de vapor de agua utilizando la corteza de *Cinnamomum zeylanicum* (canela). Se utilizó el aceite esencial de canela al 100% y se aplicó el método de agar en pozo. Se prepararon 30 placas Petri con agar Muller Hinton; donde cada placa tuvo un pozo de 6 mm de diámetro saturados con aceite esencial de canela y clorhexidina al 0.12 % (DENTODEX®).

Las muestras se incubaron a 37°C, y fueron retiradas únicamente para medir y registrar los halos de inhibición bacteriana al cabo de 72 y 120 horas. El aceite esencial fue comparado con clorhexidina al 0.12 % como control positivo para *Streptococcus mutans* ATCC 25175; como control negativo se utilizó agua destilada estéril.

El estudio concluyó en que el aceite esencial de *Cinnamomum zeylanicum* (canela) mostró estabilidad y actividad antibacteriana “in vitro” en cultivos de *Streptococcus mutans* ATCC 25175 a las 72 horas y 120 horas. La clorhexidina al 0.12% tuvo una mayor actividad antibacteriana que el aceite esencial frente a esta cepa bacteriana a las 120 horas.

- En Trujillo. García Rubio, K. (2016). Realizó el estudio: “Efecto Antibacteriano In Vitro del Aceite Esencial de *Cinnamomum Zeylanicum* (CANELA) sobre el *Fusobacterium Nucleatum* ATCC 25586”. (12)

La muestra estuvo constituida por 12 repeticiones por cada concentración de canela y de control (penicilina) para determinar la sensibilidad o resistencia bacteriana y efecto bactericida. La efectividad de dicho aceite esencial frente a *Fusobacterium nucleatum* ATCC 25586 se determinó a través de la sensibilidad bacteriana mediante la difusión de discos,



determinándose los halos inhibitorios de acuerdo a la Escala de Duraffourd y el efecto bactericida mediante la presencia o ausencia de las Unidades Formadoras de colonias (UFC).

El estudio concluyó en que el aceite esencial de *Cinnamomum zeylanicum* (Canela) posee efecto antibacteriano in vitro frente a *Fusobacterium nucleatum* ATCC 25586.

- En Lima. Castillo, D. (2017) en el estudio: "Evaluación de la actividad antifúngica del gel de *Satureja brevicalyx* Epling "Inca Muña" frente a *Candida* spp. de pacientes portadores de prótesis, evaluó el efecto antifúngico de gel formulado con aceite esencial de *Satureja brevicalyx* Epling "Inca Muña" frente a *Candida* spp. de pacientes portadores de prótesis.(13)

Se identificó un alto porcentaje de levaduras en pacientes portadores de prótesis total y parcial 78.02 %, en pacientes con prótesis total se observó *Candida albicans* en un 56.34 % y *Candida glabrata* 45.63 % y en pacientes portadores de prótesis parcial removible metálica fue *Candida albicans* en un 25.35 % y *Candida glabrata* 5.63 %.

Al evaluar los halos de inhibición de aquellas cepas expuestas al gel de *Satureja brevicalyx* Epling "Inca muña" se encontró diversos valores; *Candida glabrata* , 25.50 mm en prótesis total y 30.14 mm en prótesis parcial removible metálica, seguido *Candida guilliermondi* con 20.50 mm en prótesis total y *Candida no albicans* con 27 mm en prótesis parcial removible metálica.

La investigación concluyó en que la especie *Satureja brevicalyx* Epling "Inca muña" tiene efecto antifúngico frente a cepas de *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida guilliermondi* y *Candida no albicans*.

- En Tacna. Marca, M. (2013) realizó el estudio sobre: "Actividad Antimicótica in vitro del Aceite Esencial *Cinnamomum zeylanicum* Breyn "canela" frente a *Cándida albicans*. (14)

El estudio concluyó en que el aceite esencial de *Cinnamomun zeylanicum* Breyn presenta actividad antimicótica frente a *Cándida albicans*.

## **2.2 Bases Teóricas**

### **2.2.1 Medicamentos Fitoterápicos**

Las utilizaciones de plantas a lo largo de la historia han sido beneficiosas para curarse. La incidencia de los productos de origen vegetal en la terapéutica ha cambiado con el pasar del tiempo, de acuerdo con el conocimiento científico. (15).

Los medicamentos fitoterápicos están constituidos por ingredientes activos de origen vegetal que están presentados bajo la forma farmacéutica más adecuada para su administración. La posibilidad de utilización científica de la Fitoterapia con fines terapéuticos, implica acciones multisectoriales para su protección y promoción, desde la producción primaria de plantas medicinales hasta el establecimiento de los procesos de control de calidad de las materias primas y medicamentos.

#### **Fitoterapia:**

Corresponde a la ciencia que estudia el empleo de productos de origen vegetal con una finalidad preventiva y/o terapéutica para atenuar o curar un estado patológico. (15)

La base de los medicamentos fitoterápicos son las drogas vegetales y productos derivados de ellas.

La OMS manifestó que planta medicinal es cualquier planta que en uno o más de sus órganos contiene sustancias que pueden ser utilizadas con

finalidad terapéutica o que son precursores para la semi síntesis químico-farmacéutica

### **Droga Vegetal:**

Es la parte de la planta medicinal cuyos principios activos son utilizados en terapéutica son responsables de la acción farmacológica. La Fitoterapia utiliza drogas vegetales y preparaciones de dichas drogas en la forma farmacéutica más adecuada para su administración.

El género *Cinnamomum*, pertenece a la familia Lauraceae, nativa de Sri Lanka, comprende varias especies, son árboles de hojas perennes y la mayoría son aromáticas. Su sabor es debido a sus aceites esenciales aromáticos, que comprende 0.5% a 1% de su composición. Los aceites esenciales se obtienen por destilación en corriente de vapor de agua de *C. Zeylanicum* y *C. Cassia*.

Según la Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación (FAO), (16) el aceite de hoja de canela (*C. zeylanicum*) contiene 75-85% de eugenol con una alta actividad antibacterial, y contiene 5% de cinamaldehído, el cual contribuye con su carácter aromático y características antimicrobianas.

Otros componentes químicos del aceite esencial son principalmente carbonilos, aldehído cinámico, o-metoxialdehído cinámico, hidrocarbonatos ( $\alpha$ -pineno,  $\beta$ -cimeno,  $\alpha$ felandreno), aldehídos (benzílico, cumínico, nonílico, furfural), cetonas (metil amil cetona) y también trazos de alcohol (linalool) entre otros. (18)

### **La Canela**

Según la FAO, el aceite de hoja de canela (*Cinnamomum zeylanicum*) contiene como componente principal 75-85% de eugenol, con una alta actividad antibacterial, y contiene 5% de cinamaldehído, el cual

contribuye con su carácter aromático y características antimicrobianas. (16).

**Nombre común:**

Canela de Ceilán, canelo, canelón.

**Descripción Botánica:**

Es un árbol de unos 10 m de alto, se presenta bien ramificado, de hojas opuestas, lanceoladas de 10, 20 cm de largo, obtusas o ligeramente agudas, flores sedosas, pequeñas de una coloración blanco amarillentas, las cuales se encuentran agrupadas en panículas, generalmente se presentan más largas que las hojas.

Las hojas se presentan de una coloración verde oscura cuando el árbol alcanza su madurez. (18) (19)

Su corteza se caracteriza por ser rugosa, gruesa, de una coloración marrón rojiza, la cual es desprendida de la planta en forma de tiras con una longitud de 50 cm de largo, para posteriormente ser desecadas, además posee el uno por ciento de aceite volátil, del que un cincuenta y cinco a setenta y cinco por ciento corresponde a aldehído cinámico, sin olvidar que la canela presenta un olor y sabor característico. (20)

**Sinonimia**

- *Laurus cinnamomum* - *Cinnamomum verum* (20).

**Descripción Taxonómica:**

El nombre científico de la canela es *Cinnamomum zeylanicum* y su clasificación es la siguiente:

<b>Clasificación Taxonómica de la Canela</b>	
Reino	Plantae
División	Magnoliophyta
Clase	Magnoliophyta
Familia	Lauraceae
Género	Cinnamomun
Especie	Cinnamomum zeylanicu

**Fuente:** García H. (20)

### **2.2.2 Composición Química de la Canela**

Los constituyentes que la corteza que la canela posee, corresponden a aldehído cinámico, eugenol, felandreno, linalool, benzaldehído, cariofileno, ácido benzoico y cinamato de bencilo, así como taninos, cumarina, azúcares y resina, fécula, mucílago, ácido tánico, materias minerales y flavonoides, siendo una de estas sustancias la que corresponde a brindar un efecto antifúngico (21)

#### **Aceite esencial de canela**

La canela en la parte interna de su estructura se encuentra formada por células que contienen los aceites esenciales, presenta una coloración amarillenta, además que la presencia de estos aceites dan el aroma característico de la canela, además y en su parte externa posee un sabor ácido lo que le da la característica de ser astringente. (18)

#### **Principio activo**

Siendo ciertas sustancias con una composición química responsable de la acción farmacológica, las cuales se encuentran presentes en las células vegetales de la canela (16). Contiene aldehído cinámico el 65% a 76%, responsable de la propiedad antimicrobiana y antifúngica además la presencia de eugenol en 4% al 10 %, el cual actúa como un anestésico natural. (18)

### **Propiedades:**

La canela posee la acción analgésica, antimicrobiana, antifúngica, anticarcinógena. Según Sánchez & Luján (22), nos menciona que existe un incremento de la permeabilidad y la eliminación de iones la membrana, lo cual se da gracias a la acción de sus componentes que constituyen el aceite esencial de canela como taninos, saponinas, compuestos fenolíticos, aldehídos y flavonoides, lo cual es importante para contrarrestar infecciones micóticas y bacterianas.

### **Mecanismo de Acción**

La forma en la que actúa el aceite de canela es en la inducción de la apoptosis generando una muerte programada y necrosis mediante un proceso por el cual se interfiere la función mitocondrial de las células de la levadura, además que produce un incremento de la permeabilidad y la eliminación de iones la membrana de la célula del hongo sensible.

La misma fuente señala que se ha valorado el potencial antifúngico contra la levadura *Candida albicans* y *Saccharomyces cerevisiae* o levadura de cerveza, hallando un gran potencial antifúngico contra estos dos hongos; al igual que Unlu & Ergene (23), indicaron una gran efectividad antifúngica frente a cuatro tipos de *Candida*. (24)(25)

### **NISTATINA**

La nistatina es un antibiótico antifúngico del grupo de los poliénicos que se aísla de cultivos de *Streptomyces noursei*. Químicamente es  $C_{47}H_{75}NO_{17}$  y se caracteriza por poseer una cadena cíclica de 46 átomos de carbono, con cuatro grupos metilo, un aminoazúcar (la micosamina, que es una hexosamina) y seis dobles enlaces. Estos dobles enlaces hacen a la molécula sensible a la luz, el oxígeno y las alteraciones del pH. Se mide en unidades, correspondiendo 3.000 unidades internacionales (UI) a 1 miligramo. (26) (27)

La nistatina fue el primer antifúngico, se obtuvo de *Streptomyces noursei*. Es un macrólido polieno, que se caracteriza por ser tóxico al ser administrado vía parenteral, por lo que se aplica generalmente solo por vía tópica. (26) (27)

### **Estructura Química**

La Nistatina es un polieno, que posee una estructura molecular que contiene dos propiedades una hidrofílica (afinidad por el agua), formada por anillos macrólidos y otra hidrofóbica (rechazo del agua) donde se encuentran enlaces covalentes conjugados, debido a la presencia de estos enlaces toman el nombre de polienos. (28)

### **Espectro antifúngico**

Samaniego (29) menciona que la nistatina tópica posee un espectro de acción limitada a las infecciones muco cutáneas a nivel oral, esofágico y vaginal, causada por *Candida spp*, siendo eficaz especialmente contra *Candida albicans*, debido a que su actividad anti fúngica se dirige selectivamente hacia esta levadura.

### **Resistencia Micótica:**

Existen algunas cepas de *Candida spp* que son relativamente resistentes a la nistatina. Las cepas mutantes in vitro con resistencia a la nistatina sustituyen al ergosterol con ciertos esteroides precursores. Sin embargo, puede surgir resistencia al antifúngico durante el tratamiento, por lo que no se sabe si estas cepas mutantes con deficiencia de ergosterol siguen siendo lo bastante patógenas como para sobrevivir en los tejidos profundos. (30)

### **Forma Farmacéutica**

Actualmente está disponible en cremas, ungüentos, suspensión oral, supositorios y distintas formas farmacéuticas para ser aplicadas en piel, mucosas, tomando en cuenta que su absorción no es de un grado

significativo frente a estas, por lo que posee una toxicidad limitada. (31) menciona que la nistatina no tiene una absorción sistémica en piel, mucosa o tubo digestivo, además que presenta un sabor desagradable por lo que se condiciona a que su uso sea oral (32). Es eficaz contra casi todas las levaduras del género *Candida* y se usa con gran frecuencia en infecciones locales por este microorganismo.

### **Mecanismo de acción**

Espinosa (33) señala que los antifúngicos actúan en distintos blancos estructurales del hongo sensible, en donde el fármaco realiza su intervención a nivel de la membrana citoplasmática de este y la actividad antifúngica depende principalmente de la unión a un fragmento esterol, especialmente ergosterol (34). Y es así que la nistatina tiene mayor afinidad al ergosterol de la membrana fúngica en comparación con el colesterol de la membrana de la célula humana, por lo que se une al ergosterol de la membrana plasmática de la *Candida albicans*, provocando los poliénicos la formación de canales o poros acuosos consistentes de ocho moléculas de nistatina, ligados hidrofólicamente a los esteroides de la membrana tanto en célula en crecimiento como en las que se encuentran en reposo, modificando la estabilidad y permeabilidad de la membrana provocando la pérdida de componentes intracelulares de importancia, entre estos iones de sodio, potasio e hidrógeno que son imprescindibles para el desarrollo y reproducción del hongo además que ocurre un estrés osmótico, lisis de la célula fúngica, facilitando la salida de componentes celulares esenciales y la consecuente muerte del hongo.

### **Género *Candida***

Comparte la proporción más extensa de la microflora de hongos en la boca humana y se encuentran con frecuencia en individuos sanos, por lo que se les puede considerar como residentes normales de la microflora oral (35). Según Kens (36), menciona que representan los patógenos



fúngicos oportunistas más frecuentes, generalmente sólo producen infección en los individuos con alteraciones en las barreras protectoras de la piel y las membranas mucosas o con deficiencias del sistema inmunitario que les permiten atravesarlas, colonizar y reproducirse en el huésped.

### **2.2.3 Características Generales**

Negróni (37), considera a este género como levaduras, es decir que corresponden a un talo unicelular, mientras que (27) señala que los hongos son células eucariotas, rodeadas por paredes celulares las cuales están compuestas por polisacáridos como quitina y glucanos, además posee una membrana plasmática que contiene esteroides como lo es el ergosterol, el cual se caracteriza por ser un biorregulador que le da a membrana fúngica cierta rigidez y estabilidad, siendo este también un punto clave para la acción de los antifúngicos (38). Los hongos del género *Candida* se reproducen generalmente por gemación, crecen de forma redondeada, ovaladas o esféricas de 4 a 6  $\mu\text{m}$ , grampositiva y con un metabolismo principalmente aerobio y se desarrolla fácilmente en medios de cultivo artificiales y habituales como glucosado de Sabouraud dextrosa, gelosa sangre, Mueller-Hinton, infusión cerebro, corazón y extracto de levadura agar. Puede existir crecimiento a partir de las 24 horas de incubación con la presencia de colonias blanquecinas, lisas o consistencia pastosa o cremosa y muy brillantes, siendo su temperatura óptima de crecimiento entre 25 y 37° C. (40)

## Taxonomía del Género Candida

Clasificación Taxonómica de la Canela	
Clase	Ascomycetes
Subclase	Hemiascomycetes
Orden	Saccharomycetales
Familia	Saccharomycetes
Género	Pichia, Hansenula, Arxiozyma (estados teleomórficos).
Especie	A los estados anamórficos se les denomina Cándida y los ejemplos más importantes son: <i>C. albicans</i> , <i>C. glabrata</i> , <i>C. tropicalis</i> , <i>C. krusei</i> , <i>C. orthopilosis</i> , <i>C. metapsilosis</i> y <i>C. dubliniensis</i>

**Fuente:** Bonifaz A.(21)

### 2.2.4 Tipos de Candida

Existen más de doscientas diversas especies de distribución geográfica universal. Pero dentro del predominio oral la *C. albicans* es la más patógena, seguida por *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. guilliermondii*, *C. kefyr* y *C. parapsilosis* entre otras (35).

#### **Candida albicans**

Es un diploide asexual (forma de levadura), saprófito de la familia de los Sacaromicetos. Normalmente se encuentra en la cavidad oral, en el tracto gastrointestinal y en la vagina. Está envuelta en un rol relevante en la digestión de los azúcares mediante un proceso de fermentación. *Candida albicans*: Se estima que está presente en más del 80% de todas las levaduras orales aisladas. (40)

Puede asumir patogeneidad provocando la candidiasis; en ese caso se presenta como una afección vaginal (vaginitis), de la cavidad oral (muguet), del intestino o de la piel. (41).

Es frecuente encontrar en las mucosas normales de boca, vagina y tubo digestivo, puede convertirse en invasora cuando el individuo presenta una baja de defensas, produciéndose lesiones más o menos agudas y diseminadas con el nombre de candidiasis (42).

### **Etiología**

Suele presentarse como una célula oval levaduriforme de 2 a 4 micras, con paredes finas; sin embargo, en tejidos infectados también se han identificado formas filamentosas de longitud variable, con extremos redondos de 3 a 5 micras de diámetro y pseudohifas, que son células alargadas de levadura que permanecen unidas entre sí.(43)

Las levaduras o blastosporas son microorganismos eucarióticos, las cuales se reproducen asexualmente por un proceso específico de división celular conocido como gemación.

Este proceso de división implica la producción de nuevo material celular proveniente de la superficie de la blastospora. Cuando el brote o yema ha crecido y se encuentra en su tamaño óptimo, se suscita la división celular y se forma un tabique o septo entre las dos células. (43)

La forma filamentosa del hongo (hifa), es una estructura microscópica tubular, la cual contiene múltiples unidades celulares divididas por septos y puede surgir a partir de blastosporas o de hifas existentes. Esta crece continuamente por extensión apical. La apariencia microscópica de todas las especies de *Candida* es similar; todas las levaduras son Gram positivas, pero en algunas ocasiones la forma de las blastosporas puede variar de ovoide a elongada o esférica. Microscópicamente, *C. albicans* presenta dimorfismo, el cual es una transformación de la forma ovoide de las blastosporas (levaduras) hifas.(43)

La composición química de *C. albicans* está representada por 20-40% de proteínas y 30-50% de polisacáridos, mientras que la proporción de

lípidos es variable<sup>20</sup>. La fracción lipídica va a depender de la cepa, edad del cultivo, condiciones ambientales y del origen de la fuente de carbono.

La pared celular de *C. albicans* está compuesta principalmente por los polisacáridos Manán, Glucán y Quitina. Aunque la síntesis de los componentes de la pared celular está dinámicamente influenciada por las condiciones de crecimiento y por los estadios metabólicos. (43)

El polisacárido manán representa aproximadamente entre 15,2% y 22,9% del peso seco y poco más de 40% de los polisacáridos de la pared celular del hongo. El D-Glucán  $\beta$ -1-3 y el D-Glucán  $\beta$ -1-6 constituyen entre 47% y 60% del peso seco de la pared celular<sup>22</sup>. Otros componentes han sido reportados, tales como proteínas en cantidades que oscilan entre 6% y 25%, lípidos entre 1% y 7% y Quitina entre 0,6% y 9% del peso de la pared celular.

El número de capas y su morfología varían; esta variación está relacionada con varios factores tales como: la etapa de crecimiento celular, la forma de crecimiento (como levadura o como tubo germinal), la capa seleccionada para su estudio, el medio de cultivo empleado para el crecimiento celular y los procedimientos de fijación<sup>22</sup>. La mayoría de los investigadores han descrito cinco capas dentro de la pared celular, las cuales son (de adentro hacia afuera): Manoproteínas,  $\beta$ -Glucán-Quitina,  $\beta$ -Glucán, Manoproteínas y una capa de fibrillas.(43)

La membrana citoplasmática es una estructura que reviste gran importancia, ya que los antibióticos antimicóticos actúan a nivel de la misma, además de contener las enzimas responsables de la síntesis de la pared celular. Esta presenta una doble capa compuesta por lípidos y posee invaginaciones, que se observan como surcos de 200 a 300 nanómetros de longitud, por 35 a 40 nanómetros de espesor. Además

de los lípidos, la membrana citoplasmática está compuesta por grandes cantidades de proteínas y carbohidratos en menor proporción.

En el citoplasma, *C. albicans* presenta: ribosomas, mitocondrias con doble capa, gránulos de glucógeno y vacuolas que, contienen en algunas ocasiones cuerpos lipídicos y gránulos de polifosfato. El núcleo es típico de una célula eucariótica, con membrana nuclear limitante, uno o varios nucléolos, ADN, y ARN, y varios cromosomas.(43)

El metabolismo de *C. albicans* se ha relacionado de una forma directa o indirecta con la patogenicidad, la morfología o con los efectos de los antibióticos antimicóticos. El metabolismo de los carbohidratos juega un papel importante en la morfogénesis, en tanto que el metabolismo de aminoácidos y lípidos tiene poca importancia para el crecimiento de este microorganismo.

Recientemente, se publicó un reporte donde se hace mención a los nombres viejos, incorrectos u obsoletos que se le daban a algunas especies de *Candida* y a los nombres aceptados actualmente. Es así como *C. claussenii* y *C. stellatoidea* están reclasificadas en la actualidad como *C. albicans*, por su parte *Candida macedoniensis* y *Candida pseudotropicalis* están reclasificadas como *Candida kefyr* y *Candida paratropicalis* está reclasificada como *C. tropicalis*. (44)

### **Epidemiología**

La frecuencia de infecciones invasoras causadas por *Cándida* ha aumentado en forma importante en las últimas décadas, constituyendo actualmente la candidemia un importante agente de infección intrahospitalaria. (45)

Con mayor frecuencia ocurren en pacientes que tienen condiciones de base tales como ser neonatos, prematuridad, patología oncológica en quimioterapia, terapia inmunosupresora, ser sometidos a gran cirugía y

estar afectados por enfermedades severas que requieren atención en una unidad de cuidados intensivos.(45)

La candidemia, definida como la infección del torrente sanguíneo, puede derivar en la diseminación de la infección a múltiples órganos determinando la formación de microabscesos, lesiones cutáneas embólicas, abscesos renales y hepatoesplénicos, endocarditis, meningitis, artritis, osteomielitis. (45)

La incidencia de infecciones invasoras causadas por *Candida* ha aumentado en forma importante en las últimas décadas como consecuencia del aumento de poblaciones de mayor riesgo, ya sea por su condición de inmuno-supresión, o por la utilización de procedimientos diagnósticos y/o terapéuticos invasores. Sin embargo, el compromiso osteoarticular por *Candida*, secundario a la invasión del torrente sanguíneo por el hongo, es una localización infrecuente.

### **Anatomía Patológica y Patogénia (46)**

*Cándida albicans* presenta una serie de factores de virulencia que facilitan la colonización y la infección del hospedador. Entre ellos cabe mencionar el dimorfismo o capacidad del hongo para desarrollar un crecimiento levaduriforme y filamentoso, el cual favorece la evasión de los mecanismos defensivos del hospedador. También existen otros tipos de factores de virulencia, tales como:

1. **Adhesinas:** que permiten la unión de la célula fúngica a los receptores del hospedador o a materiales plásticos utilizados en medicina, como las prótesis y los catéteres.
2. **Proteinasas y fosfolipasas:** Las cuales corresponden a enzimas que favorecen la diseminación por los tejidos del hospedador.

3. **Tigmotropismo:** que permite encontrar discontinuidades entre las células y penetrar en los tejidos.(46)
4. **Producción de toxinas y sustancias inmunosupresoras.**

Cabe señalar que la pared celular de *C. albicans* es esencial para su patogenicidad desde el momento en que esta, es requerida para su crecimiento. Además la pared celular le proporciona rigidez y protección a esta especie.

La adherencia de este hongo es superior a la de otras especies de *Cándida* y es aumentada por la existencia de una lesión epitelial por los carbohidratos y por la disminución de la flora bacteriana saprofitas.

Estos factores de virulencia están controlados por diferentes genes que se expresan en un número determinado y momento concreto y que determinan el fenotipo y virulencia de cada aislamiento, entre los genes asociados a la virulencia se encuentra el gen de la hexosaminidasa (HEX1), también se encuentran genes de proteínas aspárticas (SAP1, SAP2, SAP3, SAP4) y un gen que confiere capacidad de producir tubos germinales y aumentar la adhesión.

Algunas descripciones más frecuentes de candidiasis en anatomía patológica son:

- **Candidiasis cutáneas:** Se produce una dermatitis crónica en la que el hongo se extiende hasta el estrato corneo del epitelio.
- **Candidiasis sistémicas:** *C. albicans* forma microabscesos en los que se aprecian grandes cantidades de hifas y levaduras.

## Clínica (45)

Debido al incremento de infecciones por *C. albicans*, actualmente se describe un número importante de manifestaciones clínicas, de las cuales solo se mencionaran algunos debido a la extensa manifestación sistémica que presenta esta especie.

- **Monoliasis:** La candidiasis pseudomembranosa aguda, Algorra o “muguet” es la forma más común, se caracteriza por la presencia de una pseudomembrana blanca cremosa formada por la levadura y células epiteliales. En la clínica este hongo puede cursar de forma asintomático o presentar cuadros de ageusia que es una alteración en la percepción del sabor de los alimentos y bebidas. También puede provocar cuadros de ardor o quemazón. El lugar que se encuentra afectado por esta especie es en la mucosa bucal, labios y paladar.
- **Vaginitis:** La infección por *C. albicans* es causa frecuente de vaginitis en mujeres, sean o no inmunodeficientes, este hongo afecta la piel del tejido vaginal. Las típicas señales de infección en este cuadro clínico son: un flujo vaginal abundante de color blanco o amarillento con consistencia de queso crema, también puede causar picazón, comezón y ardor.
- **Candidiasis del sistema nervioso central:** La meningitis por *C. albicans* se observa siempre en pacientes inmunodeprimidos, en particular en el SIDA, y es secundaria a un foco de infección en otro órgano. Los síntomas de meningitis por *C. albicans* no difieren de la de otros microorganismos, aunque se ha observado una alta incidencia de hidrocefalia.
- **Balanitis:** Corresponde a una infección de la mucosa del glande y de la cara interna del prepucio por *Candida albicans*.
- **Intertrigo candidiasico:** Corresponde a una infección de la piel de los grandes pliegues cutáneos por *C. albicans*. En este tipo de cuadro



clínico las personas que se encuentran afectadas son las personas obesas que están encamadas y/o bajo tratamiento antibiótico.

- **Paroniquia candidiasica o panadizo crónico:** Se manifiesta como una infección del borde proximal de la uña por *C. albicans*.
- **Candidiasis cardiaca:** La infección cardiaca más frecuente es la endocarditis. El 41% de ellas están producidas por especies de *Candida* diferentes de *C. albicans*.(46)

### **Diagnóstico**

Debido a la presencia normal de este agente en el organismo, el diagnóstico debe estructurarse conjuntamente con las manifestaciones clínicas y la respuesta al tratamiento. El cultivo, por sí solo, únicamente nos informa de la existencia de levaduras, pero no diferencia la colonización de la infección. Por tanto, la observación de levaduras en el examen directo es imprescindible para establecer el diagnóstico de certeza. (46)

La toma de muestras se lleva a cabo de diferentes maneras: frotis directo con torunda estéril, enjuague bucal con solución salina (para cuantificación), impregnación con un cuadrado de espuma estéril (para cuantificación), biopsia (en candidiasis hiperplásica y esofagitis).

El examen directo con solución salina y azul de lactofenol puede ser útil para el diagnóstico rápido de la candidiasis oral pseudomembranosa, pero las técnicas de cultivo suelen ser más sensibles, ya que la microscopía directa precisa de la existencia de un número significativo de levaduras. La tinción de Gram mejora mucho la observación en fresco, pues pueden distinguirse más fácilmente las células levaduriformes. Buen rendimiento ofrece también la tinción con fluorocromos (rojo Congo, blanco de calcoflúor). La presencia de pseudohifas o hifas y células inflamatorias en un frotis se valora más que la de blastosporas en relación con una posible infección. La

presencia de hifas o pseudohifas sugiere infección por *Candida albicans*. (46)

El examen histológico es esencial para el diagnóstico de candidiasis hiperplásica, y muy útil en la esofagitis. Debido a la proliferación de levaduras en los tejidos, las muestras de biopsias deben procesarse rápidamente. Para la detección de levaduras en estas muestras, la tinción con hematoxilina-eosina no es muy sensible, por lo que debe utilizarse otra técnica como la del ácido peryódico de Schiff (PAS), que pone de manifiesto la presencia de hifas y blastosporas que se ramifican en las capas superficiales del epitelio.

El cultivo es imprescindible para establecer la etiología y efectuar pruebas de sensibilidad a los antifúngicos, así como para llevar a cabo estudios de tipificación molecular. Un cultivo positivo sólo demuestra la presencia de levaduras, pero no de infección, sobre todo en ausencia de clínica sugestiva. El agar glucosado de Sabouraud con antibióticos es un buen medio para el cultivo primario de muestras orofaríngeas, pero dada la similar morfología colonial que exhiben las distintas especies de levaduras es deseable el empleo de un medio capaz de diferenciar las especies más frecuentes y detectar cultivos mixtos, como es el CHROMagar *Candida*, donde se identifican muy bien *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis* y *C. krusei*. (46)

La producción de tubos germinativos y de clamidosporas, son pruebas muy rentables para identificar a *C. albicans*. La producción de tubos germinativos es además una prueba sencilla y rápida (2-4 horas) que puede obviar otras más lentas. La producción de clamidosporas en medio de agar harina de maíz, agar de Wolin-Bevis, agar arroz o agar patata-zanahoria, es más rentable para la confirmación de *C. albicans* cuando la prueba del tubo germinativo es negativa o se presta a confusión, pero requiere más tiempo.

Actualmente, existen técnicas de aglutinación que ofrecen una buena alternativa diagnóstica por su rapidez (5 minutos), sensibilidad y especificidad. Así, el test Bichro-Latex Albicans utiliza partículas de látex recubiertas con anticuerpos monoclonales que reaccionan con antígenos de *C. albicans*, y el llamado test Krusei color va dirigido a la identificación de *C. krusei*; el test Candida Check posibilita identificar las especies más frecuentes en clínica y detectar los serotipos A y B de candida albicans.

El estudio de la actividad enzimática sobre sustratos concretos se ha aplicado desde hace unos años a la identificación rápida de levaduras, sobre todo de *C. albicans*. Existen métodos rápidos con sustratos fluorogénicos y cromogénicos, con una sensibilidad y especificidad similar a la prueba del tubo germinativo y más rápidos que ésta, pero menos específicos que la asimilación de compuestos de carbono.

### **Candida albicans, (blastoporas y clamidosporas).**

Al microscopio se observarán abundantes formas levaduriformes y pseudohifas. El material examinado puede provenir de: mucosa bucal, uñas, escamas, pus o esputo.

La incubación puede hacer a temperatura ambiente preferiblemente a 37° C, o en estufa.

Medio de cultivo de Sabouraud con cloranfenicol.

Crecimiento de levaduras (*C. albicans*)

### **Factores de Virulencia**

La transición de la Candida, un comensal inofensivo a un organismo patógeno es compleja y puede relacionarse con los cambios ambientales sutiles, que llevan a la expresión de una variedad de factores de virulencia. Según Philip & Martin, (35) es probable que sea el efecto combinado del huésped y también de los factores de la

Candida albicans que contribuyen en última instancia el desarrollo de la Candidiasis oral.

### **Adherencia Adhesinas**

Son sustancias que permiten a la levadura tener la capacidad de adherirse a las superficies del huésped como al tejido epitelial, a otros microorganismos e incluso a materia sin vida siendo estos biomateriales de dispositivos protésicos. (43)

Negróni menciona que la adherencia se presenta gracias a la presencia de moléculas de adhesión, en especial a la manoproteína, un compuesto químico que proporciona dicha unión, participando además la capa fibrilar que es característica estructural de la pared celular, además de la presencia de otra importante adhesina llamadas mananas y manoproteínas de tipo lectina, las mismas que son controladas por determinados genes.

### **Morfología y Crecimiento**

El crecimiento de la *C. albicans* es unicelular, por lo que nos encontramos con levaduras, que corresponden a células eucariotas esféricas u ovals que tienen la capacidad de crecer en varios estados morfológicos incluyendo las gemaciones de las células de levadura, además de modificarse de blastoconidio a pseudohifa o hifas verdaderas. (21)

Swapan (38) señala dos maneras morfológicas en cuanto a su crecimiento, lo cual va a depender de las condiciones del ambiente denominado como dimorfismo, de forma el hongo crece como moho en un medio natural y como levaduras en los tejidos del huésped.

Según Murray & Rosenthal (45) las hifas de *Candida Albicans* muestran tigmotropismo, esta propiedad les permite crecer a lo largo de los surcos, poros y podría facilitar la infiltración de las superficies

epiteliales. Se ha considerado que la capacidad de transformación de la fase de levadura a una forma filamentosa o micelial, influye en el potencial patógeno, pudiendo promover la penetración del epitelio y aumentar la resistencia de las células a la fagocitosis en las células inmunes del huésped esta transformación se encuentra regulado por el pH y la temperatura.

### **Adaptación al Ph**

Presentan una gran adaptabilidad en distintos medios, siendo capaces de tolerar a una modificación del pH, lo cual es regido por dos genes (PHR1 Y PHR2), los cuales se activan o desactivan en distintos ambientes, siendo capaz de activarse en un pH alcalino en piel y sangre, perdiendo su actividad en un pH ácido.

### **Candidiasis**

Es un tipo de micosis provocada por hongos saprobios (materia orgánica) o saprófitos que, en condiciones de normalidad, no causan ninguna patología en el ser humano. (21)

Las infecciones micóticas hoy en día expresan oportunismos de los microorganismos debido a la aparición de antibióticos más poderosos, esteroides, presencia de patología hematológicas y transplantes de órganos, deviniendo entonces en infecciones invasivas ocasionadas por diversas especies de levaduras del género *Candida*, entre las que predomina la *Candida albicans*. Además, se les asocia a factores predisponentes que están asociados al huésped (paciente), sin olvidar que los hongos también cumplen un papel importante para que la enfermedad se manifieste, debido a que no todo hongo se presenta como un patógeno oportunista (28).

Aunque la Candidiasis es una infección común no existen alternativas naturales en el país ante el uso de antimicóticos comerciales, evidenciando asimismo que por esta falta de propuestas se restringe el

uso de medicina natural en tratamientos antimicóticos, que pueden mejorar el estado de salud de la población y fomentar la industria fitoterapéutica, por lo que ha surgido la necesidad de implementar el uso de agentes naturales a base de plantas, en especial de la canela en patologías, reduciendo así los efectos secundarios de antimicóticos habituales, como lo indica Días & Oliveira (49) en un estudio in vitro que demuestra el efecto antifúngico del aceite esencial de la canela frente a *Candida albicans*.

### **Fuentes de Infección**

Las infecciones por *Candida albicans* se presentan de forma endógena, debido a que forma parte en un alto porcentaje de la flora que se encuentra en boca acompañada por ciertos factores de predisposición.

Otras candidemias generalmente tienen un ingreso cutáneo u exógeno a través del cateterismo o por el tránsito de las levaduras desde el intestino hacia el torrente sanguíneo, cuando el paciente tiene lesiones mucosas logrando llegar a estructuras altamente vascularizadas como riñón, corazón, sistema nervioso central o retina (48)

### **Condiciones de los hongos para el oportunismo**

- Tolerar una temperatura de 37 °C o mayor.
- Ejecutar una modificación bioquímica, porque las condiciones del hospedero generalmente son más ricas, lo cual va a depender del área anatómica que afecte.
- Realizar una variación morfológica, a través de factores de virulencia que caracterizan al hongo como, la presencia de enzimas, formación de melanina, además de toxinas y otros componentes que ayudan a

que el hongo pueda adaptarse como, la adherencia celular o la agrupación de microorganismos dando lugar a películas o biofilms.

- Intimidad con el huésped, aunque en ciertos casos no es necesario un contacto externo debido a que existen hongos que forman parte de la flora que usualmente está presente en el cuerpo. Razón por la que a la candidiasis se la considera como una enfermedad endógena (6).

## **Patogenia**

La Candidiasis necesita obligatoriamente de factores que predispongan a su apareamiento, originándose de forma endógena en la mayoría de los casos y relacionándose a una inestabilidad de la flora microbiana, que atribuye al crecimiento de Candida, por modificación en el pH, aumento de glucógeno o por el uso de antibióticos; o debido a procesos que intervengan en la respuesta inmune provocando una reducción de esta flora. (46). Las formas exógenas empiezan con la entrada al organismo de un número considerable de hongos a través del torrente sanguíneo, por ejemplo, en el cateterismo o drogadicción. (46)

## **2.3 Bases Filosóficas**

### **2.3.1 Relevancia Teórica, Social y Práctica**

#### **Impacto Social**

La candida albicans hongo unicelular, patógeno y oportunista, se encuentra ampliamente distribuido en la naturaleza, su virulencia se debe a un conjunto de factores relacionados con su capacidad para evadir los mecanismos de defensa del hospedador.

En las últimas décadas se observa incremento de pacientes con candidiasis. Estando estrechamente vinculado a cambios producidos en la práctica médica como son: uso de fármacos que producen

inmunosupresión (quimioterapia contra el cáncer, tratamiento con esteroides y tratamiento con inmunosupresores en pacientes con trasplantes de órganos), uso frecuente y a veces indiscriminado de antibióticos de amplio espectro que elimina la flora normal y el uso de catéteres intravenosos.

Además, a estos cambios se une la aparición de enfermedades infecciosas que provocan inmunosupresión crónica como el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA). Todo lo anterior ha hecho que los hongos, sean considerados en la actualidad, patógenos de importancia. (41)

Dentro de las micosis, las producidas por levaduras del género *Candida* son las de más frecuente presentación contando con un gran número de formas clínicas dividiéndose en sistémicas y superficiales.

Tanto las candidiasis sistémicas como las superficiales tienen una gran importancia. Las primeras por involucrar varios órganos de diferentes sistemas, poniendo en riesgo la vida del paciente; mientras que las segundas por la gran cantidad de consultas médicas que genera. (41)

A pesar de la amplia variedad de posibilidades terapéuticas, existen aún dificultades en el tratamiento de la candidiasis debido a alguna de las siguientes razones a) La medicación tópica requiere de una aplicación prolongada, con la desventaja que algunas drogas son desagradables, no consiguiéndose la aceptación y/o colaboración necesaria del paciente; b) La medicación sistémica no puede utilizarse de forma repetida o prolongada en el tiempo, debido a los efectos colaterales indeseables que puede producir (nauseas, hepatotoxicidad, etc); c) La resistencia a las drogas antifúngicas particularmente a los nuevos agentes orales. Lo cual ha motivado que científicos de todo el mundo trabajen arduamente en la obtención de nuevos agentes antifúngicos. (41)



En la actualidad existe un gran interés por la medicina tradicional y natural que algunos llaman complementaria, holística o alternativa, siendo motivo de numerosos comentarios divulgados en prestigiosas publicaciones en México es clara la aceptación no solo por los pacientes, sino también por médicos alópatas, el uso de plantas medicinales como tratamiento alternativo de las enfermedades. Con esta investigación se busca brindar una alternativa de tratamiento.

### **Impacto Práctico**

Al conocer más las propiedades farmacológicas del “Aceite de Canela” se podrá tomar en cuenta como un tratamiento alternativo para la infección por candida albicans, con lo que se ampliara los conocimientos de los “Naturistas” reflejándose en una prescripción adecuada a sus usuarios, llegando incluso a instaurarse en los Hospitales y podría ser empleado luego de una alimentación rica en grasas. En un futuro cercano se plantea hacerla parte de un uso en medicina convencional. (47)

### **Impacto Teórico**

La investigación nos permitirá ampliar el conocimiento de las propiedades farmacológicas del “Aceite de canela”, tanto los beneficios antifúngico como los efectos secundarios al tratamiento. A fin de que se tome en cuenta como un tratamiento alternativo. (48)

### **Aspectos Éticos de la Investigación**

Para la realización del presente estudio contó con la autorización de la jefatura del Hospital Regional Hermilio Valdizán de Huánuco. Se tuvo en cuenta nomas y protocolos éticos pre establecidos en documentos internacionales y nacionales como la Declaración de Helsinki, adoptada por la 18° Asamblea Médica Mundial en Helsinki, Finlandia,

Junio 1964 y modificada por la Asamblea Médica Mundial en Tokio, enero 2004.

Así mismo del Manual de Bioseguridad en el Laboratorio OMS y la Normas Técnicas del Ministerio de Salud MINSa que recomiendan:

- Se usó en todo momento bata para el trabajo en el laboratorio.
- Se usó guantes para todos los procedimientos que puedan entrañar contacto directo o accidental con líquidos corporales y otros materiales potencialmente infecciosos. Una vez utilizados, los guantes se retiraron de forma aséptica y a continuación se procedió a lavar las manos.
- El lavado de manos después de manipular materiales y antes de abandonar las zonas de trabajo del laboratorio.
- La prohibición de usar las prendas protectoras fuera del laboratorio.
- El empleo de zapatos protectores que cubrían completamente los pies.
- La prohibición de comer, beber, fumar, aplicar cosméticos o manipular lentes de contacto en la zona de trabajo.
- El uso del cabello en todo momento recogido y cubierto.
- Mantener el laboratorio ordenado, limpio y libre de materiales no relacionados con el trabajo.
- Las superficies de trabajo se descontaminaron antes de empezar el trabajo después de todo derrame de material potencialmente peligroso y al final de cada jornada de trabajo.

- Todos los materiales, muestras y cultivos contaminados se descontaminaron antes de eliminarlos o de limpiarlos para volverlos a utilizar.
- Se usó en todo momento el dispositivo de pipeteo.
- No se insufló aire en un líquido que contuvo agentes infecciosos.
- Los reactivos estuvieron etiquetados y almacenados en viales adecuados, con tapa rosca.
- En el laboratorio hubo un equipo de primeros auxilios.
- Se informó inmediatamente cualquier accidente al jefe.

#### **2.4 Definiciones Conceptuales:**

1. **Canela:** Parte interior de la corteza de las ramas del canelo; es muy aromática y de sabor agradable y se emplea como condimento.
2. **Nistatina:** Medicamento antimicótico. Se utiliza para tratar ciertos tipos de infecciones micóticas o por levadura.
3. **Cándida albicans:** Hongo microscópico, normalmente inofensivo, que se encuentra en nuestro organismo sin efectos patológicos, al nivel de los genitales, tracto digestivo, boca y piel.
4. **Candidiasis:** Infección micótica causada por el mismo microorganismo, que ataca principalmente a los organismos frágiles con las defensas inmunitarias bajas.
5. **Antifúngico:** Que evita el desarrollo de hongos, los destruye o detiene su crecimiento.

## 2.5 Sistema de Hipótesis

### 2.5.1 Hipótesis General:

**H<sub>a</sub>:** Existen diferencias significativas entre el aceite de canela al 25,50 ,100% y la nistatina al 100%; en el tratamiento anti fúngico de la candida albicans.

**H<sub>0</sub>:** No Existen diferencias significativas entre el aceite de canela al 25,50 ,100% y la nistatina al 100%; en el tratamiento anti fúngico de la candida albicans

### 2.5.2 Hipótesis Específicas:

**H<sub>a1</sub>:** El aceite de canela a una concentración del 25% es significativamente efectivo en el tratamiento de la candida albicans.

**H<sub>o1</sub>:** El aceite de canela a una concentración del 25% no es significativamente efectivo en el tratamiento de la candida albicans

**H<sub>a2</sub>:** El aceite de canela a una concentración del 50% es significativamente efectivo en el tratamiento de la candida albicans.

**H<sub>o2</sub>:** El aceite de canela a una concentración del 50% no es significativamente efectivo en el tratamiento de la candida albicans.

**H<sub>a3</sub>:** El aceite de canela a una concentración del 100% es significativamente efectivo en el tratamiento de la candida albicans.

**H<sub>o3</sub>:** El aceite de canela a una concentración del 100% no es significativamente efectivo en el tratamiento de la candida albicans.

**H<sub>a4</sub>:** La nistatina a una concentración del 100% es significativamente efectivo en el tratamiento de la candida albicans.

**H<sub>a4</sub>:** La nistatina a una concentración del 100% no es significativamente efectivo en el tratamiento de la candida albicans.

## 2.6 Sistema de Variables:

### 2.6.1 Variable Independiente:

Aceite de canela y nistatina

### 2.6.2 Variable Dependiente:

Candida Albicans

### 2.6.3 Variables Interviniente:

- Temperatura
- Humedad.
- Periodo de incubación

## 2.7 Operacionalización de variables

VARIABLES	DIMENSIÓN	INDICADORES
<b>Variables Independientes:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aceite de Canela al 25%</li> <li>• Aceite de Canela al 50%</li> <li>• Aceite de Canela al 100 %</li> <li>• Nistatina al 100 %</li> </ul>	Grado de inhibición	Medida de halo de inhibición
<b>Variable Dependiente:</b> Candida albicans	Grado Crecimiento	Crecimiento

## CAPÍTULO III

### 3 METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN

#### 3.1 Tipo de investigación

La investigación es de tipo prospectiva, transversal, observacional.

##### 3.1.1 Enfoque:

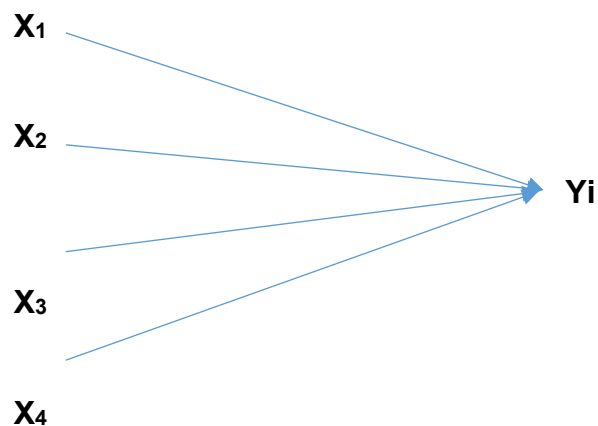
Cuantitativo

##### 3.1.2 Alcance o Nivel

Explicativo por cuanto su finalidad es poder explicar el comportamiento de una variable en función de otras con relación de causa – efecto. Requiere de control tanto metodológico como estadístico. (49)

##### 3.1.3 Diseño de la investigación.

Diseño Experimental:



Donde:

$X_1$ : Muestra de estudio con tratamiento con 25 ug/ml de aceite canela.

**X<sub>2</sub>:** Muestra de estudio con tratamiento con 50 ug/ml de aceite canela.

**X<sub>3</sub>:** Muestra de estudio con tratamiento con 100 ug/ml de aceite canela.

**X<sub>4</sub>:** Muestra de estudio con tratamiento con 100 ug/ml de nistatina.

**Y<sub>i</sub>:** Muestra de estudio con presencia de la *Cándida albicans*

## **3.2 Población y Muestra**

### **3.2.1 Población:**

Todas las cepas de *candida albicans* obtenidas de diferentes espécimen clínicos.

### **3.2.2 Muestra:**

Esta constituido por 60 cepas entre el 25%, 50% y 100% para el grupo tratado con aceite de canela y 20 cepas para el grupo tratado con nistatina.

#### **Criterio de Inclusión:**

- Cepas que pertenecen a la especie de *cándida albicans*.

#### **Criterio de Exclusión:**

- Cepas que no pertenezcan a la especie de *cándida albicans*.

## **3.3 Técnicas e instrumentos de recolección de datos**

### **3.3.1 Técnica e Instrumento**

La técnica empleada para la recolección de información fue la Observación debido a que ésta “consiste en observar personas, fenómenos, hechos, casos, objetos, acciones, situaciones, etc., con el fin de obtener determinada información necesaria para una

investigación”. Supo (2015; p:3) “Técnicas de Recolección de datos.”(2)

El Instrumento empleado fue la Ficha o Guía de observación estructurada no participante; aplicada a los 20 participantes a través del registro de los resultados obtenidos de las muestras utilizando el aceite de canela a concentraciones del 25, 30 y 100% así como la nistatina al 100%.

Los procedimientos empleados para la recolección de la información tuvieron en cuenta los siguientes procesos previos:

### **3.3.2 Protocolo Experimental**

Se realizarán cultivos en agar sabouraud de diferentes especímenes clínicos para obtener cepas de *Candida albicans*. En el laboratorio de microbiología del Hospital Regional de Huánuco de la siguiente manera:

#### **1. Aislamiento e Identificación**

Las muestras fueron inoculadas en Agar Dextrosa Sabouraud e incubadas a 37°C durante 48 hrs., al cabo de este tiempo, las colonias crecidas fueron sembradas en el medio de cultivo CHROMagar Candida (BBL, Becton-Dickinson) e incubadas en condiciones aeróbicas a 37°C durante 48 h.

La identificación presuntiva de las muestras se realizó en base a las tonalidades de color, textura y morfología colonial de acuerdo a las instrucciones del fabricante.

Se utilizó la prueba de tubo germinativo para la identificación de *C. albicans*, incubándose a 37°C durante 3hrs.



Observándose la presencia de tubos germinativos al microscopio con un objetivo de 40X.

La prueba de temperatura a 45°C, se realizó en todas las colonias de color verde que crecieron en el medio CHROMagr Candida. Las cepas se inocularon en Agar Dextrosa Sabouraud (ADS) y se incubaron a 45°C durante 48hrs. para posteriormente observar el crecimiento del thioglicolato.

## **2. Preparación**

El aceite de canela se adquirió ya preparado a una concentración 100%.

Se prepararon los discos sensibilidad en papel watman N° 1 de 6mm de diámetro, impregnados con 5ml de aceite de canela a las concentraciones de 25,50 y 100ug/ml el mismo día de la prueba.

## **3. Tratamiento**

Se determinó invitro la efectividad antifúngica del aceite de canela; el cual se realizó por el método de difusión en agar, con este método. Se ensayaron las 80 cepas de candida albicans.

Se usó 20ml de agar dextrosa sabouraud fundido a 45 °c, que fue asépticamente mezclados con 1ml de la suspensión Fúngica (1 x 10<sup>4</sup> UFC), en placas Petri de 100mm x 15mm. Se colocaron los discos sensibilidad preparados en papel watman N° 1 de 6mm de diámetro, impregnados con 5ml de aceite de canela a las concentraciones de 25,50 y 100ug/ml y 100UI de nistatina. Se dejó en reposo por 30 minutos a temperatura ambiente y luego se incubó 28°C por 2 horas,

luego se realizó la lectura al 1er y 3er día registrando el diámetro de los halos de inhibición.

La efectividad se evaluó en función al diámetro del halo de inhibición de crecimiento de *Candida albicans*:

Nula (-) si es inferior o igual a 8mm

Sensible limite (sensible = 1+) de 9 a 14mm

Medianamente sensible (sensible = 2+) 15 a 19mm

Altamente sensible: si es igual o superior a 20mm

### **3.4 Técnicas para el procesamiento y análisis de la información**

#### **3.4.1 Recolección y organización de datos:**

El proceso se realizará de la siguiente manera:

1. Aplicación de los instrumentos
2. Revisión de los datos
3. Codificación de los datos
4. Clasificación de los datos
5. Recuento de datos

#### **3.4.2 Procesamiento de los datos:**

Para el procesamiento de los datos se empleó la estadística inferencial no paramétrica a través del Análisis de la varianza (ANOVA) particionada en ciertos componentes debidos a diferentes variables explicativas; así como el Test HSD (Honestly-significant-difference) de TUKEY test de comparaciones múltiples. Permite comparar las medias de las t niveles del tratamiento con un nivel de significancia del 5% y un nivel de confiabilidad del 95%. Se utilizó el software SPSS versión 25.

### **3.4.3 Interpretación de Datos y Resultados:**

Los hallazgos de la investigación serán expresados a través de tablas y gráficos estadísticos, los mismos que serán analizados y contrastados valorando la coherencia con investigaciones similares y alineados al logro de los objetivos del estudio, así como del hallazgo de las hipótesis elevadas a tesis, luego del proceso de investigación científica.

## CAPÍTULO IV

### 4 RESULTADOS

**Tabla N° 1**

*MEDICIÓN DE HALOS DE CRECIMIENTO DE CÁNDIDA ALBICANS  
EMPLEANDO ACEITE DE CANELA AL 25%, 50% Y 100%, Y NISTATINA.  
HOSPITAL REGIONAL HERMILIO VALDIZÁN – HUÁNUCO – 2017*

PACIENTES (MUESTRA)	TRATAMIENTOS			
	ACEITE DE CANELA			
	T <sub>1</sub> :25%	T <sub>2</sub> : 50%	T <sub>3</sub> :100%	NISTATINA
1	32	20	40	T <sub>4</sub> :100%
2	23	13	30	30
3	25	15	20	18
4	22	13	20	12
5	25	15	18	13
6	22	20	25	18
7	30	20	40	25
8	18	18	25	30
9	28	13	45	20
10	20	12	40	16
11	20	13	30	20
12	35	30	43	30
13	23	15	38	40
14	18	18	30	35
15	30	11	30	23
16	15	0	30	30
17	25	13	40	18
18	30	20	40	23
19	35	22	45	45
20	28	10	45	40

Fuente: Ficha de observación en laboratorio

**Tabla N° 2**  
**PUNTAJES OBTENIDOS DE LOS TRATAMIENTOS**

Descriptivos								
PUNTAJES OBTENIDOS DE LOS TRATAMIENTOS								
TRATAMIENTOS	N	Media	Desv. Estandar	Desv. Error	95% del intervalo de confianza para la media		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
ACEITE DE CANELA AL 25%	20	25,20	5,690	1,272	22,54	27,86	15	35
ACEITE DE CANELA AL 50%	20	15,55	5,987	1,339	12,75	18,35	0	30
ACEITE DE CANELA AL 100%	20	33,70	8,968	2,005	29,50	37,90	18	45
NISTATINA AL 100%	20	25,55	9,299	2,079	21,20	29,90	12	45
<b>Total</b>	<b>80</b>	<b>25,00</b>	<b>9,920</b>	<b>1,109</b>	<b>22,79</b>	<b>27,21</b>	<b>0</b>	<b>45</b>

**Análisis e Interpretación:**

La tabla muestra las mediciones de los cuatro tratamientos: Aceite de canela al 25, 50 y 100% así como la nistatina al 100% para tratar la presencia de *Cándida albicans*. Se destacan la muestra 20 casos registrados haciendo un total de 80 por ser 4 tratamientos. El promedio aritmético de cada uno de los tratamientos, observándose semejanza entre el Aceite de canela al 25% con la nistatina al 100%; y diferencias significativas entre las 2 restantes. Además, se muestran las desviaciones estándar, los límites inferiores y superiores de cada uno; así como los puntajes mínimos y máximos registrados.

**Tabla N° 3**  
SIGNIFICATIVIDAD ESTADÍSTICA DE LOS TRATAMIENTOS

ANOVA					
PUNTAJES OBTENIDOS DE LOS TRATAMIENTOS					
	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
<b>Entre grupos</b>	3306,700	3	1102,233	18,752	,000
<b>Dentro de grupos</b>	4467,300	76	58,780		
<b>Total</b>	7774,000	79			

**Análisis e interpretación:**

La tabla adjunta muestra los resultados del procesamiento de los cuatro grupos de tratamientos para la Cándida Albicans a través del análisis de varianza unidireccional, la misma que nos reporta el dato F (Fisher) de 18.752 una significación asintótica de 0.000 ( p-valor) la misma que al contrastarla con el nivel de significación de la prueba ( $\alpha = 0.05$ ) resulta menor; por lo tanto se concluye la existencia de Diferencias significativas entre los 4 tratamientos, aceptándose la **H<sub>a</sub>**: que afirma la existencia de diferencias significativas entre el aceite de canela al 25, 50 ,100% y la nistatina al 100%; en el tratamiento anti fúngico de la cándida albicans. Rechazándose la **H<sub>0</sub>**: que afirma la no existencia de diferencias significativas entre el aceite de canela al 25, 50 ,100% y la nistatina al 100%; en el tratamiento anti fúngico de la cándida albicans.

**Tabla N° 4**  
**PRUEBAS POST HOC (Posteriori)**

Comparaciones múltiples						
Variable dependiente: PUNTAJES OBTENIDOS DE LOS TRATAMIENTOS						
HSD TUKEY						
(I) Tratamientos aplicados a los pacientes	(J) Tratamientos aplicados a los pacientes	Diferencia de medias (I-J)	Desv. Error	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
ACEITE DE CANELA AL25%	Aceite de Canela al 50%	9,650*	2,424	,001	3,28	16,02
	Aceite de Canela al 100%	-8,500*	2,424	,004	-14,87	-2,13
	Nistatina al 100%	-,350	2,424	,999	-6,72	6,02
ACEITE DE CANELA AL 50%	Aceite de Canela al 25%	-9,650*	2,424	,001	-16,02	-3,28
	Aceite de Canela al 100%	-18,150*	2,424	,000	-24,52	-11,78
	Nistatina al 100%	-10,000*	2,424	,001	-16,37	-3,63
ACEITE DE CANELA AL 100%	Aceite de Canela Al25%	8,500*	2,424	,004	2,13	14,87
	Aceite de Canela Al 50%	18,150*	2,424	,000	11,78	24,52
	Nistatina Al 100%	8,150*	2,424	,007	1,78	14,52
NISTATINA AL 100%	Aceite de Canela Al25%	,350	2,424	,999	-6,02	6,72
	Aceite de Canela Al 50%	10,000*	2,424	,001	3,63	16,37
	Aceite de Canela Al 100%	-8,150*	2,424	,007	-14,52	-1,78

\*. La diferencia de medias es significativa en el nivel 0.05.

### Interpretación y Análisis:

La tabla adjunta, muestra los resultados de la prueba Post Hoc o denominada también “A posteriori” con el propósito de determinar significatividad estadística entre las 4 variables experimentales (tratamientos efectuados) para poder explicar entre ellas cuáles tienen similitud de eficacia y cuáles difieren en eficacia. Para lo cual realiza un emparejamiento entre cada una de ellas; encontrándose que:

La Aplicación del aceite de canela al 25% tiene resultados diferentes a si se aplicara el Aceite de canela al 50% o al 100%, pero similares con la Nistatina al 100%.

Si se aplica el Aceite de canela al 50%; se encuentran resultados diferentes a si se aplicara al 25, 100 % así como la nistatina al 100%.

Si se aplica el Aceite de canela al 100 %, se encuentran resultados similares con el aceite de canela al 25 y 50% pero diferentes con la nistatina al 100%.

Finalmente si se aplica la nistatina al 100%; se encuentra resultados diferentes con el aceite de canela al 50% pero similares con el aceite de canela al 25% y la nistatina al 100%.

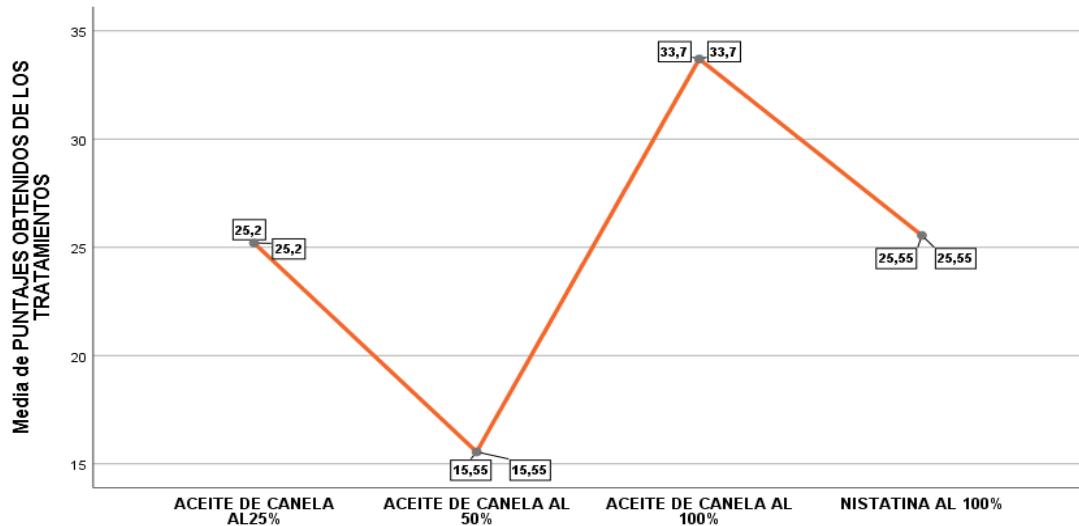


**Tabla N° 5**  
**SUBCONJUNTOS HOMOGÉNEO**

<b>PUNTAJES OBTENIDOS DE LOS TRATAMIENTOS</b>				
<b>HSD TUKEY<sup>a</sup></b>				
<b>TRATAMIENTOS APLICADOS A LOS PACIENTES</b>	<b>N</b>	<b>Subconjunto para alfa = 0.05</b>		
		<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
ACEITE DE CANELA AL 50%	20	15,55		
ACEITE DE CANELA AL 25%	20		25,20	
NISTATINA AL 100%	20		25,55	
ACEITE DE CANELA AL 100%	20			33,70
Sig.		1,000	,999	1,000
Se visualizan las medias para los grupos en los subconjuntos homogéneos.				
a. Utiliza el tamaño de la muestra de la media armónica = 20,000.				

**Interpretación y Análisis:**

La tabla adjunta se denomina “Subconjuntos homogéneos” es una continuación analítica de la tabla anterior, muestra de manera objetiva y selectiva utilizando tres grupos; aquellos tratamientos que arrojan resultados Homogéneos, similares y aquellos que difieren en sus resultados o efectos. Se observa que existen tres grupos en las que están agrupados los 4 tratamientos; en el grupo 1 solamente el aceite de canela al 50%; en tanto en el grupo 2 se encuentran los tratamientos: aceite de canela al 25 y la nistatina al 100%. Y en el grupo 3 se encuentra el tratamiento aceite de canela al 100%.



**Gráfico N° 1** Gráficos de promedios de los tratamientos

**Análisis e interpretación:**

El gráfico adjunto, denominado “Gráfico de medias” muestra de manera objetiva el comportamiento de la variabilidad de los cuatro tratamientos para la candida albicans. Para lo cual registra el comportamiento promedio de cada una de las mediciones hechas. Se observa que el aceite de canela al 50 y 100% difieren significativamente en puntajes; mientras tanto el aceite de canela al 25% y la nistatina al 100% guardan cierta semejanza en sus puntajes promedios obtenidos.

## **CAPÍTULO V**

### **5 DISCUSIÓN**

#### **5.1 En qué consiste la solución del problema**

Brindar alternativas terapéuticas para el tratamiento de la candida albicans en pacientes atendidos en el Hospital Regional Hermilio Valdizán – Huanuco.

#### **5.2 Sustentación coherente y consistente de su propuesta**

La investigación demostró que existe diferencias significativas entre el aceite de canela al 25%, 50% ,100% y la nistatina al 100%; en el tratamiento anti fúngico de la cándida albicans. El empleo del aceite de canela al 25% tiene resultados diferentes a si se emplea al 50% o al 100%, pero similares con la Nistatina al 100%.

Si se emplea el Aceite de canela al 50%; se encuentran resultados diferentes al 25%, 100 % así como la nistatina al 100%.

Si se emplea el Aceite de canela al 100 %, se encuentran resultados similares con el aceite de canela al 25% y 50% pero diferentes con la nistatina al 100%.

Ello es vinculante a lo reportado en Ecuador por Aizaga, S. (1017) a través del estudio: “Efecto antifúngico del Aceite Esencial de Canela (Cinnamomum zeylanicum) al 25%,50%,75% y 100% sobre Candida albicans”; quien concluyó en que el aceite esencial de canela al 100% presentó un efecto antifúngico de la Candida albicans, superior a las otras concentraciones realizadas.

Al respecto: Matan N., Rimkeeree H., Mawson A., Chompreda P., Porker M. 2005; en el estudio titulado: “Canela, clavo, geranio, limón, lima,

naranja, romer y, aceites expuestos; encontraron actividad contra cepas bacterianas, con el objetivo de demostrar el efecto inhibitorio de la canela, clavo y aceite de romero contra diferentes agentes patógenos; reportó que en estudios anteriores se ha informado una mejor actividad antimicrobiana de aceite de eucalipto. Concluyendo en que: El aceite de canela no es perjudicial cuando se consumen con los alimentos y los productos que inhibe el crecimiento de mohos, levaduras y bacterias.

En ambos casos existe coherencia con lo encontrado por Simi C., Sokovic M., Ristic M, Grujic J., Vukojevic J., Marin P. en el estudio sobre “Cinnamaldehyde como componente Activo del Aceite de Canela”; quienes concluyeron en que el cinnamaldehyde es el principal compuesto activo que se encuentra en el aceite de canela.

Por su parte, Matan N., Rimkeeree H., Mawson A., Chompreda P., Porker M. al evaluar la actividad antimicrobiana de los aceites de canela y clavo de olor modificados en condiciones de ambiente”, a fin de conocer la efectividad de las mezclas de aceites de canela y clavo de olor concluyeron también en que las proporciones más altas de aceite de canela / aceite de clavo de olor fueron más efectivas para inhibir el crecimiento de *A. flavus*.

De igual manera Montero, M; Revelo J; Avilés-Esquivel, D; Valle, E y Guevara-Freire, G, (2017), realizaron el estudio: “Efecto Antimicrobiano del Aceite Esencial de Canela (*Cinnamomum zeylanicum*) sobre Cepas de *Salmonella*”, concluyeron en que la cepa *Salmonella typhimurium* presentó mayor sensibilidad al aceite de canela que la cepa *Salmonella choleraesuis*, en referencia al diámetro de los halos de sensibilidad.

Todos estos reportes científicos concluyen entonces en confirmar la efectividad del aceite de canela en el tratamiento antifungico de la *Candida albicans*.

Por otro lado, en relación al efecto de la nistatina, podemos señalar el estudio realizado por Zambrano María en Ecuador a fin de determinar la

actividad antimicótica in vitro del extracto de tomillo (*thymus vulgaris*) en comparación con la nistatina y el gluconato de clorhexidina al 0,2% sobre cepas de *candida albicans*. El estudio concluyó en es más efectivo el aceite esencial de *Thymus vulgaris* “Tomillo que la nistatina y la clorhexidina en una acción antimicótica.

### **5.3 Propuesta de Nuevas Hipótesis**

Los hallazgos de la investigación ponen de manifiesto que el aceite de canela al 50% y 100% pueden ser efectivos en el tratamiento anti fúngico de la *candida albicans*; así como la nistatina.

Estimamos que, sobre la base de las evidencias científicas, es conveniente orientarse estudios experimentales con segmentos de usuarios de los servicios de salud.

### **5.4 Aportes Científicos**

La evidencia científica pone de manifiesto que en la medicina natural, (aceite de canela), puede encontrarse (en la concentración al 50% y 100%); principios activos favorables para el tratamiento anti fúngico de la *candida albicans*, alternativos a la nistatina.

## CONCLUSIONES

- 1.- Se ha determinado que el aceite de canela en sus concentraciones al 25%, 50%, 100% y la nistatina al 100%, empleados en el tratamiento para la *Candida albicans* - Huánuco 2017 tienen efectos diferenciados entre ellos; tal como muestra la prueba estadística aplicada donde se obtuvo una F (Fisher) de 18.752 una significación asintótica de 0.000 (p-valor) la misma que al contrastarla con el nivel de significación de la prueba ( $\alpha = 0.05$ ) resulta menor; concluyendo la existencia de Diferencias significativas entre los 4 tratamientos, aceptándose la  $H_a$ : que afirma la existencia de diferencias significativas entre el aceite de canela al 25,50 ,100% y la nistatina al 100%; en el tratamiento anti fúngico de la *Candida albicans*. Rechazándose la  $H_0$ : que afirma la no existencia de diferencias significativas entre el aceite de canela al 25,50 ,100% y la nistatina al 100%; en el tratamiento anti fúngico de la *Candida albicans*.
1. Se ha determinado que la Aplicación del aceite de canela al 25% tiene resultados diferentes a si se aplicara el Aceite de canela al 50 o al 100%, pero similares con la Nistatina al 100% para combatir la *Candida albicans*.
2. Se ha determinado que la aplicación del Aceite de canela al 50%; tiene resultados diferentes a si se aplicara al 25, 100 % así como la nistatina al 100% para combatir la *Candida albicans*.
3. Se ha determinado que la aplicación del Aceite de canela al 100 %, tiene resultados similares con el aceite de canela al 25 y 50% pero diferentes con la nistatina al 100%.
5. Se ha determinado que la aplicación de la nistatina al 100%; tiene resultados diferentes con el aceite de canela al 50% pero similares con el aceite de canela al 25% y la nistatina al 100%.

## **RECOMENDACIONES**

Brindar alternativas terapéuticas para el tratamiento de la candida albicans en pacientes atendidos en el Hospital Regional Hermilio Valdizán – Huanuco.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Barrionuevo, D. 1995. Presencia de *Candida albicans* y su relación con los valores de CD4 en pacientes con infección de VIH. Universidad de Granada. España. Disponible en: <https://hera.ugr.es/tesisugr/16448704.pdf> Consulta: 23 de Enero 2019.
2. Supo, J. 2018. El estudio de nivel descriptivo. Disponible en <https://www.youtube.com/watch?v=ulqiUSmCLDk> (Consulta 26 de julio 2018)
3. Aizaga, S. (2017). "Efecto antifúngico del Aceite Esencial de Canela (*Cinnamomum zeylanicum*) al 25%, 50%, 75% y 100% sobre *Candida albicans*". Universidad Central de Ecuador. Disponible en: <http://www.dspace.uce.edu.ec/bitstream/25000/11016/1/T-UCE-0015-688.pdf> Consulta: 22 de Enero 2019.
4. Zambrano María. (2014). Determinación de la actividad antimicótica in vitro del extracto de tomillo (*thymus vulgaris*) en comparación con la nistatina y el gluconato de clorhexidina al 0,2% sobre cepas de *Candida albicans*. Universidad Central de Ecuador. Disponible en <http://www.dspace.uce.edu.ec/bitstream/25000/2801/3/T-UCE-0015-85.pdf> Consulta: 10 de Enero 2019.
5. Matan N., Rimkeeree H., Mawson A.J., Chompreeda P., Haruthaithanasan V, Parker M. International Journal of Food Microbiology. 107 (2006) 180 – 185. Antimicrobial activity of cinnamon and clove oils under modified atmosphere conditions. Disponible en: <https://eurekamaq.com/pdf/004/004398527.pdf> Consulta: 12 de Enero 2019.
6. Valverde, P. (2017) "Efectividad antimicótica del aceite esencial de orégano de las provincias de Chimborazo y Santa Elena al 100% de concentración sobre *Candida albicans*". Universidad Central Del Ecuador Facultad de Odontología. Quito Ecuador.
7. Simi C A, Sokovic MD, Ristic M, Grujic- Jovanovics, Vukojevic J, Marin PD. The chemical composition of some laureceae essential oils and their antifungal activities phytother. 2004. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15478207>. Consulta: 14 de Enero 2019.
8. Montero, M; Revelo J; Avilés-Esquivel, D; Valle, E y Guevara-Freire, G, (2017). "Efecto Antimicrobiano del Aceite Esencial de Canela (*Cinnamomum zeylanicum*) sobre Cepas de *Salmonella*". Disponible en: <http://revistasinvestigacion.unmsm.edu.pe/index.php/veterinaria/article/view/13890/12436>. Consulta 15 de Enero 2019.



9. Aguilar Castillo, Katherine Patricia (2016). "Efecto sinérgico antifúngico del aceite esencial de canela "cinnamomum verum" solo y acompañado con ketoconazol en cepas de candida albicans. estudio in vitro". Facultad de Ciencias Médicas Escuela Académica Profesional de Medicina-U.C.V. Trujillo-Perú. Disponible en: [repositorio.ucv.edu.pe/handle/UCV/536](http://repositorio.ucv.edu.pe/handle/UCV/536). Consulta: 14 de Enero 2019.
10. Salas A. (2016). "Efecto antimicótico del aceite esencial de minthostachys mollis (muña) en cepas de cándida albicans. Puno – 2015.Universidad Nacional del Altiplano. Puno - Perú. Disponible en: [http://repositorio.unap.edu.pe/bitstream/handle/UNAP/3339/Salas\\_Apaza\\_Alex\\_Mario.pdf?sConsultaefuence=1&isAllowed=y](http://repositorio.unap.edu.pe/bitstream/handle/UNAP/3339/Salas_Apaza_Alex_Mario.pdf?sConsultaefuence=1&isAllowed=y). Consulta: 15 de Enero 2019.
11. Barrientos, L. (2017). Realizó el estudio: "Actividad antibacteriana del aceite esencial de canela (cinnamomum zeylanicum) en comparación a la clorhexidina al 0.12% sobre cepas de streptococcus mutans atcc 25175.
12. García Rubio, K. (2016). "Efecto Antibacteriano In Vitro del Aceite Esencial de Cinnamomum Zeylanicum (canela) sobre el Fusobacterium Nucleatum ATCC 25586". Universidad Nacional de Trujillo. Disponible en: <https://docplayer.es/71453293-Universidad-nacional-de-trujillo.html>. Consulta: 16 de Enero del 2019.
13. Castillo, D. (2017). "Evaluación de la actividad antifúngica del gel de Satureja brevicalyx Epling "Inca Muña" frente a Candida spp. de pacientes portadores de prótesis. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Disponible en: [http://cybertesis.unmsm.edu.pe/bitstream/handle/cybertesis/6702/Castillo\\_ad.pdf?sequence=1&isAllowed=y](http://cybertesis.unmsm.edu.pe/bitstream/handle/cybertesis/6702/Castillo_ad.pdf?sequence=1&isAllowed=y) Consulta: 18 de Enero 2019.
14. Marca, M. (2013). "Actividad Antimicótica in vitro del Aceite Esencial Cinnamomun zeylanicum Breyn "canela" frente a Cándida albicans ATCC 6538.Universidad Nacional Jorge Basadre Grohmann – Tacna-Perú. Disponible en: <https://docplayer.es/36538633-Actividad-antimicotica-in-vitro-del-aceite-esencial-cinnamomum-zeylanicum-breyn-canela-frente-a-candida-albicans-atcc-6538-tacna-2012.html> Consulta: 20 de Enero 2019.
15. Cañigueral S, Dellacasa E, Bandoni E. Plantas Medicinales y Fitoterapia. Acta Farmacéutica. Bonaerense. 2003 Disponible en: [http://www.latamjpharm.org/trabajos/22/3/LAJOP\\_22\\_3\\_6\\_1\\_S966JS548J.pdf](http://www.latamjpharm.org/trabajos/22/3/LAJOP_22_3_6_1_S966JS548J.pdf)Enero; III(22): p. 265.Consulta 23 de Enero 2019.

16. FAO. 2006. Cinnamomum oils (including cinnamon and cassia). Forestry Dept. Disponible en: <http://www.fao.org/docrep/V5350E/V5350e04.htm>. Consulta: 10 de Diciembre 2018.
17. Paranagama PA. 1991. Analysis of Sri Lankan Essential Oils by Gas Chromatography and Mass Spectroscopy. Senanayake, U.M, Eds; ITI. Colombo, Sri Lanka. 1-40.
18. Maistre J. Las plantas de especias. Segunda ed. Barcelona: Editorial Blume; 2000. 20. Baudi JC. Plantas existentes en Venezuela y Latinoamerica. Segunda ed. Caracas: America; 1999.
19. Baudi JC. Plantas existentes en Venezuela y Latinoamerica. Segunda ed. Caracas: America; 1999.
20. García H. Flora Medicinal de Colombia. Tercera ed. Bogotá: Tercer Mundo Editores; 2000.
21. Bonifaz A. Micología Médica Básica. Quinta ed. D.F: MC Graw Hill; 2015
22. Sánchez C, Luján M. Efecto antimicrobiano del Aceite Esencial y del Extracto Acuoso de la Canela (*Cinnamomum zeylanicum* ) sobre *Candida albicans* y *Streptococcus mutans*. SCIÉENDO. 2013 Julio; I(16): p. 68-78.
23. Carrasco H, Raimond M, Di Liberto M, Rodríguez M, Espinoza L. Antifungal Activity of Eugenol Analogues. Influence of Different Substituents and Studies on Mechanism of Action. Journal Molecules. 2012 January; X(17): p. 1002-1024
24. Unlu M, Ergene E, Unlu Z. Composition, antimicrobial activity and in vitro cytotoxicity of essential oil from *Cinnamomum zeylanicum* (Lauraceae). Food and Chemical Toxicolog. 2010 November; XI(48): p. 3274-3280.
25. Marcos C, Eraso E, Madariaga L, Quindós G. In vitro activities of natural products against oral *Candida* isolates from denture wearers. Complementary and Alternative Medicine. 2011; XI(119).
26. Espinosa M. Farmacología y Terapéutica en Odontología D.F: Médica Panamericana; 2012. 33. Pérez H. Farmacología y terapéutica odontológica. Segunda ed. Caracas: Celsus; 2005.
27. Goodman G. Las bases farmacológicas sobre la terapeutica. Doceava ed. Laurence B, editor. Distrito Federal: Mc Graw Hill Interamericana; 2012.
28. Prats G. Microbiología Clínica. Primera ed. Buenos Aires: Médica Panamericana; 2008.

29. Samaniego E. Fundamentos de Farmacología Médica. Sétima ed. Vera P, editor. Quito: Casa de la Cultura Ecuatoriana; 2010.
30. Enríquez G. Farmacología y Terapéutica. Segunda ed. A S, Waldman , Terzic A, editors. México: El Manual Moderno; 2010.
31. Golan D, Tashjian A, Amstrong A. Principios de Farmacología. Tercera ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health España S.A; 2012
32. Katzung G B. Farmacología básica y clínica. Duodécima ed. Masters S, Trevor A, editors. Distrito. Federal: Mc Graw Hill; 2012.
33. Espinosa M. Farmacología y Terapéutica en Odontología D.F: Médica Panamericana; 2012
34. Rang P, Dale M, Moore M. Farmacoogía. Cuarta ed. Madrid: Elsevier; 2004.
35. Philip M, Martin M. Microbiología Oral. Quinta ed. Buenos Aires: Amolca; 2011.
36. Kens PR. Microbiología Médica Barcelona: ELSEVIER; 2013.
37. Negroni M. Microbiología Estomatológica. Segunda ed. Buenos Aires: Médica Panamericana; 2014.
38. Swapan N. Microbiología basada en la resolución de problemas. Primera ed. Madrid: Elsevier; 2007.
39. Cándida Albicans. Disponible en: [https://es.wikipedia.org/wiki/Candida\\_albicans](https://es.wikipedia.org/wiki/Candida_albicans) Consulta: 10 de enero 2019.
40. Liébana J. Microbiología Oral. Primera ed. Ferrero M, editor. Madrid: McGraw-Hill-Interamericana de España; 1995
41. Gradazos R, Villaverde M. Ciencias de la Salud-Microbiología. Segunda ed. García C, editor. Madrid: Paraninfo; 2002.
42. Dias R, Leite A, Oliveira E. Efecto combinado del aceite esencial de Cinnamomum zeylanicum blume y nistatina sobre cepas de Cándida noalbicans. Revista Cielo. 2013 Febrero; II(49): p. 192-200.
43. Pahlow M. PLantas Medicinales. Séptima ed. España: Elverest; 1994.
44. Kens PR. Microbiología Médica Barcelona: ELSEVIER; 2013.

45. Murray P, Rosenthal K. Microbiología Médica. Séptima ed. Barcelona: ELSEVIER; 2014
46. Sosa R. El Poder Medicinal de las Plantas. Séptima ed. Buenos Aires: Asociación Casa Editora Sudamericana; 2005.
47. FAO. 2006. Cinnamomum oils (including cinnamon and cassia). Forestry Dept. Disponible en: <http://www.fao.org/docrep/V5350E/V5350e04.htm>. Consulta: 10 de Diciembre 2018.
48. Narvaez, S. Evaluación del efecto antifúngico In Vitro del aceite esencial de hoja de canela (Cinnamomum zeylanicum) puro y microencapsulado. Disponible en: <https://bdigital.zamorano.edu/bitstream/11036/766/1/AGI-2006-T030.pdf>. Consulta 26 de Enero 2019.
49. Díaz, A. 2010. "Construcción de instrumentos de investigación y medición estadística". Universidad Peruana Los Andes. Primera Edición.
50. Hernández R. 2010. Metodología de la Investigación. Sexta Edición.

## **ANEXOS**

### ANEXO 1: MATRIZ DE CONSISTENCIA:

#### Título de la Investigación: EFECTO ANTI FÚNGICO DEL ACEITE DE CANELA EN COMPARACIÓN CON LA NISTATINA, EN EL TRATAMIENTO DE LA CANDIDA ALBICANS - HUÁNUCO 2017

1. PROBLEMA	2. OBJETIVOS	3. JUSTIFICACIÓN	4. MARCO TEÓRICO	5. HIPÓTESIS
<p><b>General:</b> ¿Cuál es el efecto anti fúngico del aceite de canela en comparación con la nistatina, como tratamiento de la candida albicans - Huánuco 2017?</p> <p><b>Específicos:</b> ¿Qué diferencia hay entre el efecto anti fúngico del aceite de canela en comparación con la nistatina para el tratamiento de la candida albicans?</p> <p>¿Cuál es el efecto del aceite de canela a una dosis de 25% en el tratamiento de candida albicans?,</p> <p>¿Cuál es el efecto del aceite de canela a una dosis de 50% en el tratamiento de candida albicans?</p> <p>¿Cuál es el efecto del aceite de canela a una dosis de 100% en el tratamiento anti fúngico de la candida albicans?</p>	<p><b>General:</b> Determinar el efecto anti fúngico del aceite de canela en comparación con la nistatina, como tratamiento de la candida albicans - Huánuco 2017</p> <p><b>Específicos:</b> Determinar la diferencia entre el efecto anti fúngico del aceite de canela en comparación con la nistatina, para el tratamiento de la candida albicans.</p> <p>Determinar el efecto del aceite de canela a una dosis de 25% en el tratamiento de candida albicans,</p> <p>Determinar el efecto del aceite de canela a una dosis de 50% en el tratamiento de candida albicans</p> <p>Determinar el efecto del aceite de canela a dosis de 100% en el tratamiento de candida albicans.</p>	<p>La investigación aborda una problemática creciente en la epidemiología de infecciones oportunistas causadas por hongos.</p> <p>En ese contexto el los resultados de la investigación; permitirán identificar alternativas terapéuticas para el tratamiento de este tipo de hongo.</p>	<p><b>Internacional:</b> • □ Takarada K., Kimuka P., Takahachi N., Hunma K., Okada K. 2002. "Estudio diferencial de distintos tipos de Aceites Esenciales como Agente Antibacteriano"; con el objetivo de determinar entre todos los aceites analizados cual es el que presenta mayor efecto antibacteriano.</p> <p>Concluyo en que: El aceite esencial de canela demostró ser más eficaz como agente antibacteriano. Se atribuye su actividad antibacteriana a la presencia de algunos activos esenciales en estos aceites.5)</p> <p><b>Nacional:</b> • □ Cano N., Dorantes K., Escamilla A., López S., Márquez L., et al. 2009. En el estudio titulado: "Acción Antifúngica del Propóleo"; con el objetivo de determinar la efectividad del propóleo como tratamiento alternativo para candida albicans. Resultado: demostró que el propoleo tiene deficiente efectividad en tratamiento de candida albicans .(10)</p>	<p>Ha: Existen diferencias entre el aceite de canela y la nistatina en el tratamiento anti fungicida de la candida albicans.</p> <p>H0: No existen diferencias entre el aceite de canela y la nistatina en el tratamiento anti fungicida de la candida albicans</p> <p>Ha: El efecto anti fúngico del aceite de canela al 25% es significativamente diferente en relación con la nistatina al 100% en el tratamiento de candida albicans.</p> <p>Ho: El efecto anti fúngico del aceite de canela al 25% es significativamente igual en relación con la nistatina al 100% en el tratamiento de candida albicans.</p> <p>Ha: El efecto anti fúngico del aceite de canela al 25% es significativamente diferente en relación con la nistatina al 100% en el tratamiento de candida albicans.</p> <p>Ho: El efecto anti fúngico del aceite de canela al 25% es significativamente igual en relación con la nistatina al 100% en el tratamiento de candida albicans.</p> <p>Ha: El efecto antifúngico del aceite de canela al 50% es significativamente diferente en relación con la nistatina al 100% en el tratamiento de candida albicans.</p> <p>Ho: El efecto anti fúngico del aceite de canela al 50% es significativamente igual en relación con la nistatina al 100% en el tratamiento de candida albicans.</p> <p>El efecto anti fúngico del aceite de canela al 100% es significativamente diferente con respecto a la nistatina en el tratamiento de candida albicans.</p> <p>Ho: El efecto anti fúngico del aceite de canela al 100% es igual en relación con la nistatina al 100% en el tratamiento de candida</p>

**ANEXO 1: MATRIZ DE CONSISTENCIA:**

**Título de la Investigación: EFECTO ANTI FÚNGICO DEL ACEITE DE CANELA EN COMPARACIÓN CON LA NISTATINA, EN EL TRATAMIENTO DE LA CANDIDA ALBI CANS - HUÁNUCO 2017**

6. VARIABLES DE ESTUDIO	7 .METODOLOGÍA	8. POBLACIÓN Y MUESTRA Y MUESTREO	9. TECNICAS E INSTRUMENTOS
<p><b>Variable Dependiente:</b> Cándida Albicans</p>	<p><b>Tipo de investigación:</b> La investigación es de tipo prospectiva, transversal, observacional.  <b>Enfoque:</b> Cuantitativo  <b>Alcance o Nivel:</b> Explicativo por cuanto su finalidad es poder explicar el comportamiento de una variable en función de otras con relación de causa – efecto. Requiere de control tanto metodológico como estadístico.  <b>Diseño de la investigación:</b>  <b>Diseño Experimental:</b>                      G1 01 x1 02                      G2 03 x2 04                      G3 05 x3 06                      G4 07 x4 08</p>	<p><b>Población:</b>  <b>Todas las cepas de candida albicans obtenidas de diferentes espécimen clínicos.</b></p>	<p><b>Técnica:</b> Se realizarán cultivos en agar sabouraud de diferentes especímenes clínicos para obtener cepas de candida albicans. En el laboratorio de microbiología del Hospital Regional Huánuco</p>
<p><b>Variable Independiente</b> Aceite de canela Nistatina</p>	<p>Donde:                      G1: Muestra de estudio recibirá tratamiento con 25 ug/ml de aceite canela                      G2: Muestra de estudio recibirá tratamiento con 50 ug/ml de aceite canela                      G3: Muestra de estudio recibirá tratamiento con 100 ug/ml de aceite canela                      G4: Muestra de estudio recibirá tratamiento con 100UI de nistatina                      01,02,03,04,05,06,07,08, : concentraciones de aceite de canela y nistatina</p>	<p><b>Muestra:</b>                      Esta constituido por 60 cepas entre el 25%, 50% y 100% para el grupo tratado con aceite de canela a diferentes concentraciones y 20 cepas para el grupo tratado con nistatina.</p>	<p><b>Instrumento:</b>                      Ficha de observación en laboratorio</p>