



BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE  
PUEBLA

FACULTAD DE MEDICINA  
LICENCIATURA EN BIOMEDICINA  
EJE TERMINAL DE MICROBIOLOGÍA  
LABORATORIO DE MICROBIOLOGÍA CELULAR Y  
MOLECULAR

TESIS PROFESIONAL

**Los aceites esenciales y su potencial  
antifúngico**

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE  
LICENCIADA EN BIOMEDICINA

PRESENTA

Karla Martínez Alvarado

DIRECTOR DE TESIS

D.C. Marcos Flores Encarnación

Puebla, Pue. Septiembre, 2022

## **Agradecimientos**

Agradezco a la Facultad de Medicina de la BUAP por permitir mi formación y ser parte de su comunidad.

A mi docente y asesor, el Dr. Marcos Flores Encarnación por su guía y enseñanzas.

Y el mayor reconocimiento a mis padres Felipe Martínez y María del Rosario Alvarado quienes me han apoyado y han tenido fe y confianza en mí, gracias por todo su amor y paciencia, por estar siempre conmigo, incluso a la distancia.

A mi hermano Héctor, por demostrarme su apoyo a su manera.

A Irai, quien me ayudo en mi admisión a la Licenciatura, me guio y me acompaño cuando lo necesitaba.

Finalmente, esta tesis está dedicada a mi abuelita Santa, no la podrá leer, pero sé que la hará sentir orgullosa, gracias por creer en mí.

## Índice

1. Resumen	03
2. Introducción	04
3. Justificación	09
4. Desarrollo	10
4.1. Infecciones fúngicas	10
4.1.1. Tipos de infecciones fúngicas	10
4.1.2. <i>Candida</i> como oportunista	12
4.1.3. Resistencia a los antifúngicos	15
4.2.1. Los aceites esenciales	19
4.2.2. Acción y mecanismo de los aceites esenciales	25
4.2.3. Otras aplicaciones de los aceites esenciales	29
4.2.4. Actividad citotóxica y genotóxica de los aceites esenciales	30
5. Conclusión	33
6. Perspectivas	34
7. Referencias	35

## **1. Resumen**

Los aceites esenciales y su potencial antifúngico es un área novedosa y de gran relevancia en el sector de la salud debido al gran número de infecciones oportunistas y nosocomiales provocadas por los agentes fúngicos, así como los crecientes casos de cepas resistentes a antifúngicos. Representan una resolución prometedora pues son conocidos por sus efectos benéficos, sin embargo, sobre estos mismos hace falta profundizar en sus bases científicas como lo son sus métodos de acción.

Es por esto que, si se profundiza en el mecanismo de acción, los aceites esenciales podrían utilizarse de manera sinérgica con los “antifúngicos clásicos” o incluso poder reemplazarlos en la terapéutica de las infecciones fúngicas sin riesgo de generar resistencia o provocar toxicidad en el hospedero.

## 2. Introducción

En principio para comenzar a hablar del potencial antifúngico de los aceites esenciales es necesario comenzar describiendo dos contextos generales y como se relacionarán entre sí. Comenzando por los organismos fúngicos, las infecciones que causan y el problema de salud que pueden representar. A su vez, también las características básicas de los aceites esenciales.

Entonces, comenzando por las infecciones fúngicas o también llamadas infecciones micóticas, son conocidas así porque son provocadas por agentes denominados fúngicos o micóticos. Estas infecciones van desde superficiales cutáneas hasta infecciones crónicas o mortales, es de gran relevancia mencionar que un gran porcentaje de los agentes causales de estas son oportunistas, nosocomiales y comensales, cada una de estas guardando relación entre sí. Son clasificadas como comensales debido a que algunos de estos agentes fúngicos son parte de la microbiota comensal del ser humano y su relación con la clasificación de oportunistas y nosocomiales es debido a que cuando la respuesta inmunológica se ve comprometida por enfermedades u otros factores como lo son la hospitalización, estos agentes fúngicos comensales pasan a su estado patógeno y causan infecciones en el hospedero (**Behzadi *et al.*, 2015; Voon *et al.*, 2016; Zdanaviciene *et al.*, 2017**).

Si bien la respuesta inmune y el estado de hospitalización son los factores más representativos de este cambio en los agentes fúngicos de comensales a patógenos, existen algunos otros que de igual forma son importantes, uno de ellos es la edad, siendo los recién nacidos los que mayor riesgo corren, por otro lado también se encuentra el estado de salud del hospedero, este factor guarda relación con el estado del sistema inmune del mismo, pues quienes se ven gravemente comprometidos como personas que padezcan de cáncer o enfermedades crónicas como la diabetes se encuentran más propensos padecer una infección fúngica (**Zdanaviciene *et al.*, 2017**).

Profundizando un poco más en el factor de riesgo de la hospitalización, quienes se encuentran en mayor riesgo son aquellos pacientes que se encuentran con cateterización, pues se puede propiciar con mayor facilidad para el agente fúngico el acceso a la sangre del huésped, y de esta forma encontrarse en una infección sistémica (**Dantas da Silva et al., 2015; Gucwa et al., 2018**).

A razón de lo antes mencionado las infecciones nosocomiales causadas por agentes fúngicos causan gran preocupación en el paciente hospitalizado, algunos de los más aislados en casos de infecciones clínicas son los agentes de los siguientes géneros:

- *Candida*
- *Aspergillus*
- *Cryptococcus*
- *Trichosporon*
- *Malassezia*

Ahora bien, de los géneros antes mencionados las especies pertenecientes al género *Candida* son las que se presentan con mayor frecuencia causando desde infecciones superficiales hasta infecciones de tracto urinario, vaginales, e infecciones sistémicas, estas últimas son denominadas candidiasis (**Behzadi et al., 2015; Permán & Salavert, 2013; Voon et al., 2016**).

Continuando con las especies de *Candida*, estas son clasificadas en dos tipos: *albicans* y *no albicans*, más adelante en el texto serán mencionadas a detalle, ahora es de relevancia mencionar que de estas la especie *Candida albicans* es la más aislada y la principal considerada causante de infecciones nosocomiales, no obstante, el resto de especies con los años han sido de igual forma consideradas responsables de infecciones graves nosocomiales, y se pronostica que con el paso del tiempo continúe este incremento (**Gucwa et al., 2018**).

Ahora bien, hasta este punto solo han sido mencionadas las infecciones causadas por las especies del género más aislado, en este caso las especies de *Candida*, también se encuentran las antes nombradas en orden de lista (*Aspergillus*, *Cryptococcus*, *Trichosporon*, *Malassezia*), a estas además de considerar el estado de salud del huésped y los factores de riesgo descritos, incluso se les consideran otros aspectos que toman en cuenta la naturaleza de cada organismo fúngico de manera individual, como su vía de infección y evolución de las mismas, por consiguiente, han surgido medidas como la profilaxis, mayormente durante la hospitalización, que consisten en la administración al paciente para evitar una infección inicial, sin embargo, esta acción podría ser parte de una problemática futura por la que se comienzan a reportar casos de resistencia al tratamiento con antifúngicos, precisamente por su uso indebido o una exposición de duración incierta a los mismos **(Li, et al., 2021; Paul et al., 2021)**.

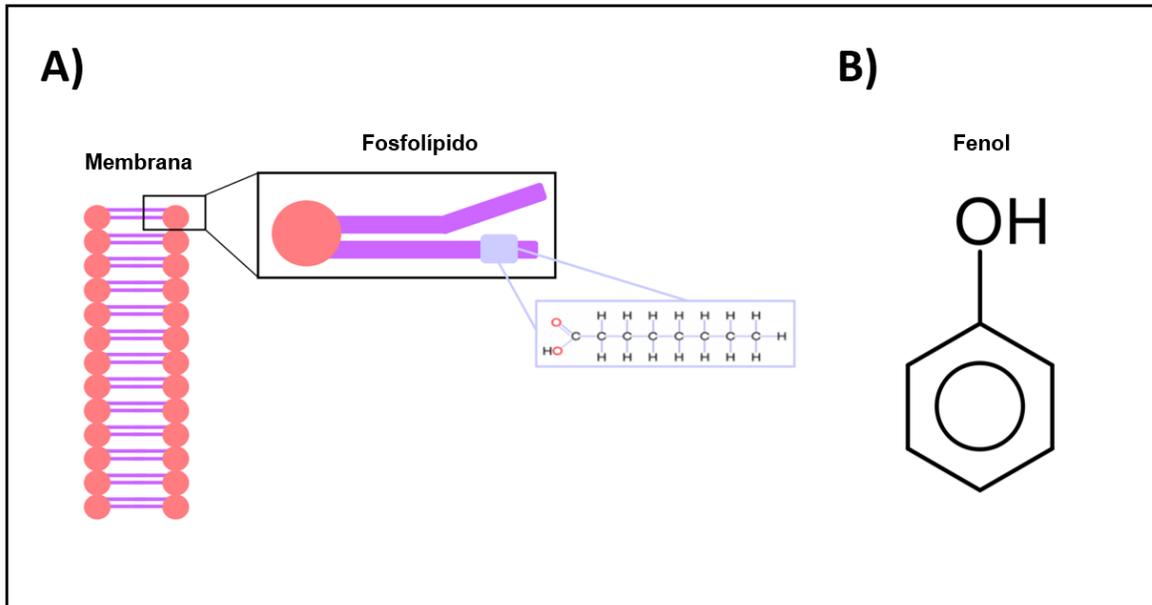
Esta problemática ha sido planteada porque estos antifúngicos que son utilizados en la medida de profilaxis son los mismos que son utilizados durante el tratamiento de las infecciones fúngicas. Los antifúngicos son clasificados en distintos grupos estos son: azoles, polienos, equinocandinas y alilaminas, si bien figuran una amplia selección en años recientes se ha descrito la presencia de resistencia durante tratamientos con fluconazol perteneciente al grupo de los azoles y anfotericina B del grupo de los polienos **(Bona et al., 2016)**.

A causa de esto, se ha generado la preocupación a futuro de posibles cepas multirresistentes que provoquen la complicación de las infecciones causadas por los agentes fúngicos de manera como ha ocurrido con las bacterias, que si bien los agentes fúngicos no son tan recurrentes como las bacterias, como se ha mencionado antes pueden llegar a causar graves complicaciones o la muerte dependiendo de diversos factores del hospedero y tratamiento **(Behzadi et al., 2015; Kabir et al., 2012)**.

Ahora que se ha mencionado todo el contexto anterior puede aclararse el motivo de la búsqueda de nuevas alternativas que representen una buena solución para esta situación emergente. Es aquí donde surge el interés por los aceites esenciales, ya que estos desde tiempos antepasados han sido empleados para tratar síntomas como constipación, indigestión, cefaleas, diarreas, tos, entre otros, es decir, sus efectos benéficos son conocidos, sin embargo, carecen de fundamentos e investigaciones. Este es uno de los motivos por lo que los aceites esenciales son tan novedosos y potencialmente útiles (**Fani & Kohanteb 2017**).

Por lo tanto, como consecuencia de este creciente interés se han realizado investigaciones en diversos aceites esenciales y se ha reportado información sobre su acción. Algo de gran relevancia es que la intensidad de su efecto es dependiente de su composición química, pues los aceites esenciales son multicomponentes y varían en sus compuestos, así como de la cantidad (%) y calidad de estos mismos (**Sakkas & Papadopoulou 2017**).

Añadido a esto, se encuentra otra característica reportada, y esta es su efecto sobre la membrana fúngica, es aquí donde la composición de la membrana de fosfolípidos fúngica y la estructura de los compuestos que componen a los aceites esenciales toman gran importancia, de esta última se resalta de manera particular la estructura química fenol, estas estructuras pueden observarse en la **Figura 1**, puede encontrarse presentes en los compuestos timol y carvacrol de los aceites esenciales, por ejemplo el aceite de tomillo, pueden observarse más adelante en la **Figura 7**, y a su vez, puede observarse su similitud entre los compuestos de los ácidos grasos saturados del fosfolípido de la membrana fúngica con el compuesto fenol. Se les atribuye un efecto de causar fuga de citoplasma y apoptosis por su naturaleza lipofílica, y además por este mismo compuesto químico se le atribuye darle el potencial de alterar la permeabilidad y función de la membrana fúngica alterando su estructura (**Bueno & Mendez 2015; Gucwa et al., 2018**).



**Figura 1.** Naturaleza lipofílica de los lípidos de la membrana y el compuesto fenol.  
A. Fosfolípidos; B. Compuesto fenólico.

### **3. Justificación**

La relevancia de analizar a los aceites esenciales como una alternativa terapéutica que pueda complementar o reemplazar el tratamiento para infecciones micóticas es debido al porcentaje de la población que es afectada por las infecciones provocadas por los agentes fúngicos, especialmente *C. albicans* en mayor frecuencia, además de esto con la actual emergencia de cepas resistentes a los antifúngicos tradicionales como el fluconazol, pueden haber un aumento en los casos de infecciones crónicas o incluso pueden provocar la muerte.

Es así como los aceites esenciales representan un área prometedora por sus antecedentes en la medicina tradicional, que podría dar buenos resultados a esta nueva problemática que es la resistencia a los antifúngicos, teniendo como mejor característica sus propiedades y origen natural.

## 4. Desarrollo

### 4.1. Infecciones fúngicas

También llamadas micosis, este tipo de infecciones son provocadas por agentes fúngicos ambientales o saprofitos, la mayoría de estos últimos conviven con el huésped sin causar ningún padecimiento y solo en determinadas condiciones pasan de su estado comensal al patógeno **(Garrote, 2002; Hernández et al., 2013)**.

Esta característica es atribuida a la capacidad de poder cambiar morfológicamente llamada dimorfismo, por ejemplo, en algunos casos estos agentes crecen en el suelo como moho, pasan a ser esporas para infectar, al ingresar al huésped permanecen en levadura y en su estado patógeno se convierten en hifa. Esta transición dentro del huésped humano a su estado patógeno ocurre por diversos factores de riesgo, pero en su mayoría y el más representativo es cuando la inmunidad de este se ve comprometida o deprimida **(Denham et al., 2020; Klein & Tebbets, 2007)**.

Algunos otros factores de riesgo que llegan a influenciar mucho en esta transición del agente fúngico de estado comensal a patógeno es el uso de antibióticos por un tiempo prolongado, estar bajo tratamiento con inmunosupresores o quimioterapia, y hospitalización prolongada **(Richardson et al., 2015)**

#### 4.1.1. Tipos de infecciones fúngicas

Las micosis pueden ser clasificadas en tres grupos: superficiales, sistémicas y oportunistas. Las superficiales afectan piel y mucosas, por otro lado, las sistémicas son diseminadas a otros órganos a través de la sangre y las oportunistas son las que actúan cuando la salud del huésped se ve comprometida **(Fleta, 2001; Hernández et al., 2013)**.

Dentro de las micosis superficiales se encuentran los dermatofitos (hongos filamentosos), causantes de las dermatofitosis, más conocidas como tiñas. Se caracterizan por metabolizar la queratina, es decir, zonas como la piel, pelo y uñas.

Como se muestra en la **Tabla 1** los agentes más frecuentes son *Trichophyton*, *Microsporium*, y *Epidermophyton*, que causan placas eritematosas con bordes bien definidos (**Albán et al., 2021; López & Sánchez et al., 2016; Walter et al., 2011**).

**Tabla 1.** Tipos de micosis.

Micosis	Agentes más frecuentes	Características de las lesiones	Factores de riesgo	Referencias
Dermatofitosis	<i>Trichophyton</i> <i>Microsporium</i> <i>Epidermophyton</i>	Placas eritematosas con bordes definidos	Traumatismos Edad avanzada Inmunodeficiencia	Albán et al., 2021; López et al., 2016
Oportunista	<i>Candida</i> spp. <i>Aspergillus</i> spp.	Lesiones eritematosas (cutáneas) Aspergilosis pulmonar (invasiva)	Traumatismos Hospitalización Enfermedades crónicas	Aldama et al., 2016; Dantas da Silva et al., 2015
Pitiriasis versicolor	<i>Malassezia</i> spp.	Maculas hiper/hipocrómicas	Sudoración excesiva Embarazo Desnutrición Inmunodeficiencia.	Hernández et al., 2013; Zambrano et al., 2001

Finalmente pasando a las micosis oportunistas, el agente más frecuente es *C. albicans*, esta es una levadura comensal en el cuerpo humano que como se muestra en la **Tabla 1** con la presencia de ciertos factores que predisponen al huésped

pueden causar desde lesiones eritematosas hasta aspergilosis pulmonar (**Aldama et al., 2016; Dantas da Silva et al., 2015**).

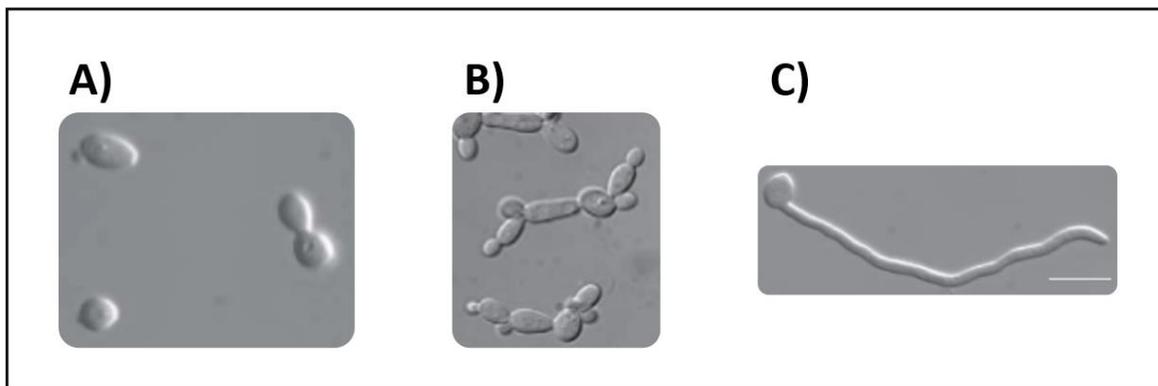
#### 4.1.2. *Candida* como oportunista

Las especies de *Candida* spp. son hongos polimórficos que son encontrados fácilmente en nuestro ambiente, sus especies están clasificadas en dos grupos, estos son mostrados en la **Tabla 2**. Ambas clasificaciones no *albicans* y *albicans* son consideradas comensales, pues son parte del microbioma de personas sanas en el tracto gastrointestinal, genitourinario y vaginal. De todas las cepas mostradas en la **Tabla 2**, *C. albicans* es la especie más estudiada debido a su alta frecuencia de infecciones con un porcentaje de incidencia de un 75% constituyendo un importante problema de salud. En contraste la incidencia de la dermatofitosis es de un 20 a un 25% y de la pitiriasis versicolor un 40% (**Albán et al., 2021; Hernandez et al., 2013; Kabir et al., 2012; Richardson & Moyes, 2015; Voon et al., 2016; Zdanaviciene et al., 2017**).

**Tabla 2.** Clasificación de las especies del género *Candida*.

Tipo	Especie	Referencia
<i>no albicans</i>	<i>C. glabrata</i>	Kabir et al., 2012
	<i>C. tropicalis</i>	
	<i>C. krusei</i>	
	<i>C. dubliniensis</i>	
	<i>C. parapsilosis</i>	
<i>albicans</i>	<i>C. albicans</i>	

Una de las propiedades más característica de *C. albicans* es su cambio morfológico, es por esta razón que es llamado polimórfico y clasificado como un hongo oportunista, porque este puede presentarse en distintas formas físicas de crecimiento, una de estas morfologías es la levadura, la cual se encuentra presente en la parte de la colonización no infecciosa, es decir, es su forma comensal dentro del hospedero humano, y por otro lado, se encuentra su forma hifal, la cual se encuentra relacionada a las infecciones, además de esto, en algunas ocasiones pueden encontrarse pseudohifas, que es la transición morfológica de levadura a hifa (Richardson & Moyes, 2015), en la **Figura 2** pueden observarse estas tres formas.



**Figura 2.** Dimorfismo de *C.albicans*; A. Levadura de *C. albicans*; B. Hifa de *C. albicans*

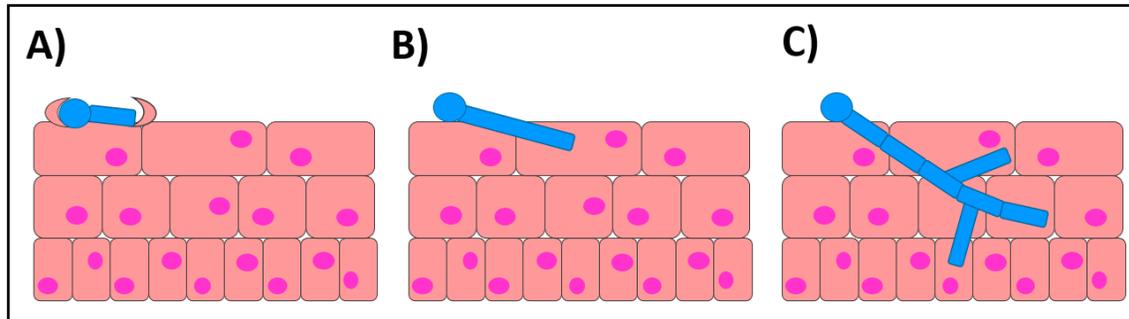
**Tomada de:** Kabir *et al.*, 2012

Las infecciones que son causadas por el agente de *C. albicans* son clasificadas de acuerdo con el nivel de gravedad de esta, estas pueden ser colonización, infección superficial, infección profunda e infecciones sistémicas, el que la infección avance a las etapas más complicadas depende de distintos factores, uno de los más involucrados e importantes es la calidad de la respuesta inmune del hospedero, así como la efectividad de la respuesta inmune innata para la erradicación de la infección, es por esta razón que la deficiencia de una respuesta inmune adecuada hacia la infección es causante de complicaciones a mediano y largo plazo y a consecuencia de esto se puede propiciar una infección sistémica dentro del hospedero (de la Rosa *et al.*, 2013; Zdanaviciene *et al.*, 2017).

Adicional a los factores de riesgo ya mencionados, otros que pueden estar involucrados y causan complicaciones en la infección son: el microbioma alterado, uso de antibióticos por un tiempo prolongado o de inmunosupresores, el padecimiento de enfermedades como cáncer, diabetes o VIH, también los traumatismos, y finalmente la hospitalización por un tiempo prolongado con uso de catéteres intravenosos, este último es de relevancia porque los catéteres al estar en contacto directo con la sangre propician infecciones sistémicas y son propensos a la formación de biopelículas. Como puede notarse, muchos de estos factores involucran la salud y el ámbito hospitalario y a causa de esto *C. albicans* es considerada la cuarta infección nosocomial más común (**Dantas et al., 2015; Richardson & Moyes, 2015**).

Las herramientas con las que el agente de *C. albicans* cuenta para su colonización e invasión son la adhesión y la formación de biopelícula, esta última puede ser sobre superficies bióticas o abióticas. De estos, el principal mecanismo de invasión de *C. albicans* es adherirse y después a travesar la barrera epitelial como se muestra en la **Figura 3** a través de la formación de hifas. Por este motivo, las células epiteliales forman parte importante de su proceso de invasión y es aquí donde la respuesta inmune innata se ve muy implicada, principalmente con los macrófagos y neutrófilos. La mayoría de las superficies que propician la colonización de *C. albicans* consisten en el epitelio escamoso y estratificado, por ejemplo, la cavidad oral y vaginal. Cuando *C. albicans* pasa a su estado patógeno produce infecciones llamadas “candidiasis”, y como se ha mencionado, estas pueden complicarse dependiendo del estado del sistema inmune del hospedero (**Dantas et al., 2015; Kabir et al., 2012; Moyes et al., 2015**).

Retomando entonces, la adhesión e invasión representan grandes factores de virulencia de *C. albicans*, sumado a estos se encuentra la formación de biopelícula. Esto es descrito como un proceso que comienza con la adhesión a las superficies mucosas o a superficies abióticas en el cuerpo del hospedero, aquí se ven involucradas distintas adhesinas de *C. albicans*, algunas de ellas son análogos de



**Figura 3.** Mecanismo de invasión de *C. albicans*; A. Adherencia; B. Formación hifal; C. Penetración de la barrera epitelial.

**Tomada de:** Wilson *et al.*, 2016

integrinas que interactúan con receptores de fibronectina, proteínas con actividad de lectina que reconocen residuos de fucosa y n - acetilglucosamina, y finalmente, también existen interacciones que no se encuentran definidas completamente como la de la enzima aspartil proteinasa, todas estas le permiten a *C. albicans* iniciar la colonización del hospedero, si el curso de la infección continua se produce la formación de biopelícula, y la invasión en la sangre a través de la penetración de la barrera epitelial y mucosa (**Bezhadi *et al.*, 2015; Panizo & Reviánka, 2001; Zdanaviciene *et al.*, 2017**).

#### 4.1.3. Resistencia a los antifúngicos

Para tratar las infecciones que son provocadas por *C. albicans* existen antifúngicos, estos son mostrados en la **Tabla 2**, de todos ellos el grupo que es más recetado son los azoles (fluconazol, itraconazol, ketoconazol, etc.) y los polienos (anfotericina B y nistatina). Sin embargo, a pesar de su existencia y uso, estos antifúngicos cuentan con grandes desventajas y algunas que afectan al paciente son el tener alta toxicidad, riesgo de reinfección y a generar resistencia, y además por otro lado tienen un alto costo en producción (**Bona *et al.*, 2016; Gucwa *et al.*, 2018; Mandras *et al.*, 2016**).

En casos de infección donde no existen complicaciones el antifúngico más recetado en la clínica es el fluconazol, como se menciona en la **Tabla 2** este actúa inhibiendo la síntesis del ergosterol encontrado en la membrana del hongo evitando su conversión desde el lanosterol, provocando daño en la membrana y alterando su permeabilidad comprometiendo el crecimiento del hongo, esto puede observarse en la **Figura 3 (Fica, 2004)**.

Como se describe en la **Tabla 2** la actividad y mecanismo de acción de los antifúngicos es claramente conocido, sin embargo, desde hace unos años se comenzó a presentar resistencia durante el tratamiento con los mismos, uno de los mecanismos de resistencia ya descritos es la mutación en el gen *erg11* involucrado en la biosíntesis del ergosterol de la membrana del hongo, evitando que el antifúngico dañe la membrana (**Whaley et al., 2017**).

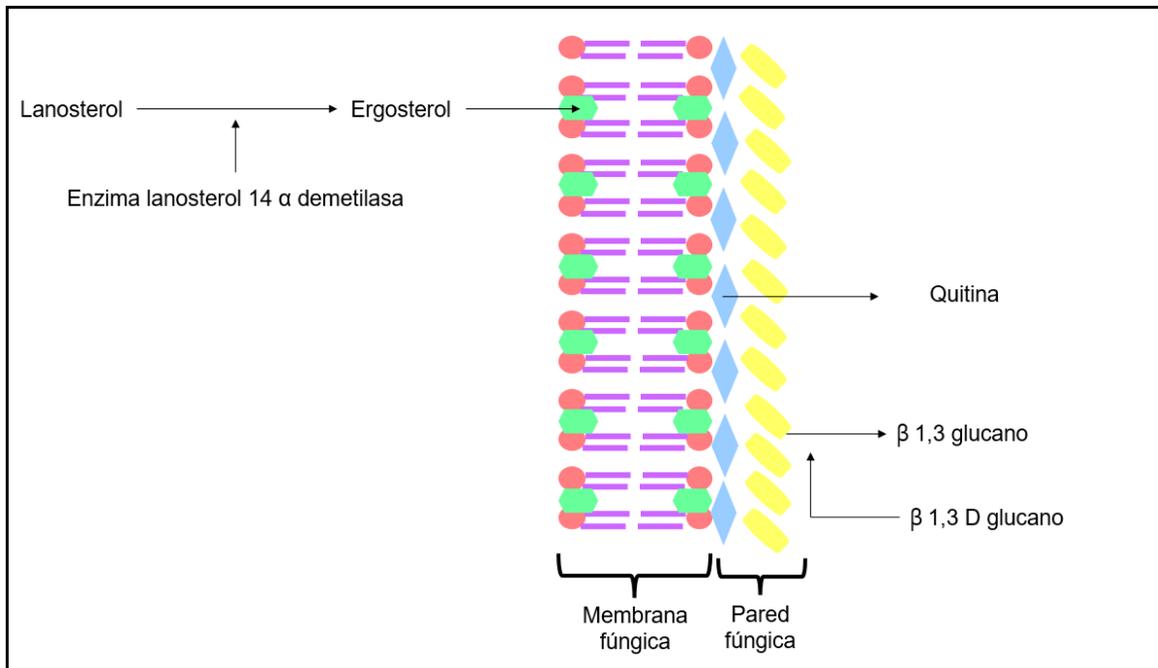
Para entender la consecuencia de la mutación provocada por el gen *erg11* se debe mencionar que este gen codifica a la enzima lanosterol 14  $\alpha$  demetilasa, y es sobre esta misma que actúan los antifúngicos del grupo de los azoles (síntesis del ergosterol) como se muestra en la **Figura 4 (Paul et al., 2021)**.

De igual forma se ha reportado resistencia en el tratamiento con antifúngicos del grupo de las equinocandinas, aunque con menor frecuencia, asociada a otra mutación, está en el gen *FKS*, responsable de la codificación de la enzima  $\beta$  1,3 D glucano sintasa que puede observarse en la **Figura 4** forma parte importante de la pared fúngica, es por esta razón que es el blanco diana principal de los antifúngicos, y además de esto, también representa una diferencia con las células mamíferas, pues el contenido es distinto y facilita la acción antifúngica (**Gregorí, 2005; Hou et al., 2019**).

La creciente resistencia puede estar asociada a distintos factores relacionados con: el uso profiláctico indebido de antifúngicos, así como de duración o tratamiento inadecuado, los distintos mecanismos que se han reportado son las mutaciones antes mencionadas en genes que afectan la acción efectiva de los antifúngicos (**Li, et al., 2021; Paul et al., 2021**).

**Tabla 2.** Clasificación de antifúngicos.

<b>Grupo</b>	<b>Actividad</b>	<b>Ejemplo</b>	<b>Mecanismo</b>	<b>Referencia</b>
Azoles	Altera la permeabilidad de la membrana	Imidazol: Miconazol Triazol: Fluconazol, voriconazol, itraconazol	Inhibe la enzima 14 $\alpha$ demetilasa	Fica, 2004
Polienos	Genera poros en la membrana plasmática	Anfotericina B	Crea un conducto transmembrana uniendo su centro hidrófilo al ergosterol de membrana	Lumbreras <i>et al.</i> , 2003
Equinocandidas	Compromete crecimiento y replicación	Caspofungina	Inhibe la síntesis del 1, 3 $\beta$ D glucano	Hokken <i>et al.</i> , 2019
Alilaminas	Incrementa la permeabilidad de la membrana celular	Terbinafina	Reduce la concentración de ergosterol en membrana inhibiendo la enzima escualeno epoxidasa	Gregorí, 2005

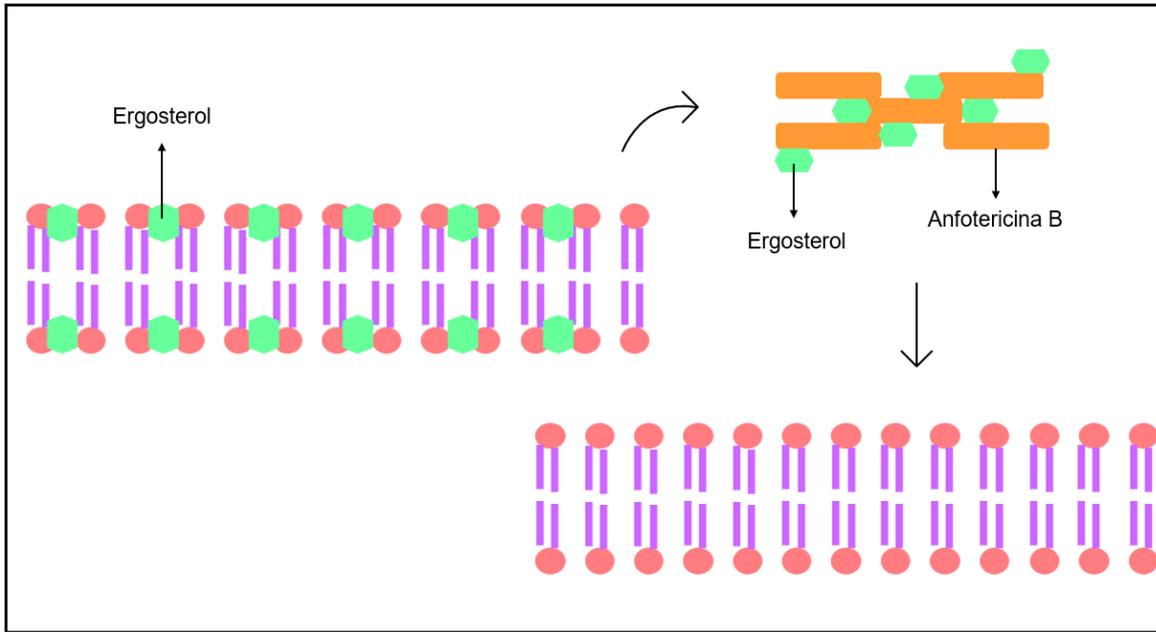


**Figura 4.** Membrana y pared fúngica. Componentes y enzimas importantes de composición.

**Tomada de:** Nocua *et al.*, 2020

Esta situación es alarmante debido a que el antifúngico más recetado es el fluconazol, llegando a ser considerado tradicional, y es perteneciente al grupo de los azoles, por otro lado, también se encuentran antifúngicos como la anfotericina B que si bien no ha reportado muchos casos de resistencia no es tan recetado por su corto en producción y toxicidad (**Behzadi *et al.*, 2015; Bitew & Abebaw 2018; Dantas *et al.*, 2015**).

Detallando más el efecto de la anfotericina B, este actúa formando de manera externa a la membrana agregados que atraen el ergosterol de la bicapa lipídica, y por esta acción tradicionalmente también se le conoce como “esponja de esteroides”, así como se muestra en la **Figura 5 (Lee *et al.*, 2021)**.



**Figura 5.** Mecanismo de acción de la anfotericina B. Acción de “esponja” que realiza sobre el ergosterol.

**Tomada de:** Rivera *et al.*, 2020

Una de las acciones que se ha tomado frente a la resistencia a antifúngicos es la investigación de nuevas alternativas terapéuticas. Los aceites esenciales son un área prometedora debido a que existen registros de su actividad efectiva antimicrobiana, y además existe su uso en la medicina tradicional incluso desde tiempos antiguos, presentando actividad antiséptica, antimicrobiana, antioxidante, e incluso han sido utilizados para tratar síntomas como cefaleas, diarreas, constipación, indigestión, laringitis, gastritis, congestión nasal, tos, reumatismo y artritis. Por este motivo, esta nueva área de investigación necesita profundizar en sus bases científicas (**Fani & Kohanteb 2017; Gucwa *et al.*, 2018**).

#### **4.2. Los aceites esenciales**

Son sustancias multicomponentes volátiles, poco solubles en agua, presentes en diversas plantas. Estas sustancias son encontradas en las hojas, flores, semillas, corteza y raíces de las plantas (**López, 2004**).

Este atributo particular debe considerarse como razón principal de la variabilidad en la efectividad y potencia de cada uno de los efectos de los aceites esenciales, así como de su composición (**Klimek et al., 2020**).

Como ejemplos de aceites esenciales se encuentran el aceite esencial de clavo, orégano, tomillo, limón, eucalipto, etc. Entre los componentes químicos de los aceites esenciales se encuentran terpenos, terpenoides, aldehídos, alcoholes, fenoles, éteres, y compuestos aromáticos y alifáticos de bajo peso molecular. Así se pueden citar diferentes sustancias como el linalol, timol, carvacrol, pineno, geraniol, limoneno, etc (**Tabla 3**) (**Gucwa et al., 2018**).

Como se muestra en la **Tabla 3**, todos los aceites esenciales están conformados por diferentes componentes químicos. Por ejemplo: el aceite esencial de *Thymus vulgaris* contiene:

- timol (49%)
- $\rho$  – cimeno (18%)
- carvacrol (6%)
- $\gamma$  – terpineno (9%)
- linalol (3%)
- car-3-eno (2%)
- $\beta$  – mirceno (2%)
- $\alpha$  – pineno (1%)
- limoneno (1%)
- canfano (0.5%)

(**Ben et al., 2019; López, 2004; Sakkas & Papadopoulou, 2007**).

También en la **Tabla 3** se puede apreciar que los aceites esenciales contienen componentes químicos similares, sin embargo, varían en proporción, y se ha observado que esto depende de múltiples factores ambientales, de cultivo y extracción, estos son mostrados en la **Tabla 4** (**Bona et al., 2016; Sakkas & Papadopoulou, 2017**).

**Tabla 3.** Componentes de aceites esenciales de limón, tomillo, canela, orégano y clavo.

Aceite esencial	Nombre común	Mayores componentes	Referencia
<i>Citrus limonum</i>	Limón	Limoneno (32%) Sabino (16%) Citronela (12%) Linalol (5%) Nerol (5%) Geraniol (5%) $\beta$ – ocimeno (4%) Mirceno (3%) Citronelol (2%) $\beta$ – cariopileno (2%) Terpeno - 4 - ol (1%) $\alpha$ pineno (1%)	Klimek <i>et al.</i> , (2020)
<i>Thymus vulgaris</i>	Tomillo	Timol (49%) $\rho$ – cimeno (18%) Carvacrol (6%) $\gamma$ – terpineno (9%) Linalol (3%) Car-3-ene (2%) $\beta$ – mirceno (2%) $\alpha$ – pineno (1%)	Rajkowska <i>et al.</i> , (2019)

		Limoneno (1%)	
		Canfano (0.5%)	
<i>Cinnamomum zeylanicum</i>	Canela	Cinamaldehído (43%)	Gucwa <i>et al.</i> , (2018)
		Benzaldehído (25%)	
		Estireno (9%)	
		Salisaldehído (3%)	
		Cimeno (3%)	
		Campeno (2%)	
		Pineno (1%)	
<i>Origanum onites</i>	Orégano	Carvacrol (70%)	Tasdemir <i>et al.</i> , (2019)
		Linalol (10%)	
		Timol (2%)	
		$\rho$ – cimeno (7 %)	
		$\gamma$ – terpineno (2%)	
		$\alpha$ – terpineno (1%)	
		Mirceno (1%)	
<i>Eugenia caryophyllata</i>	Clavo	Eugenol (85 %)	Rajkowska <i>et al.</i> , (2019)
		$\beta$ – cariopileno (10%)	
		$\alpha$ – humuleno (2%)	
		$\delta$ – cadineno (0.5%)	
		$\beta$ – cariopileno (0.5%)	

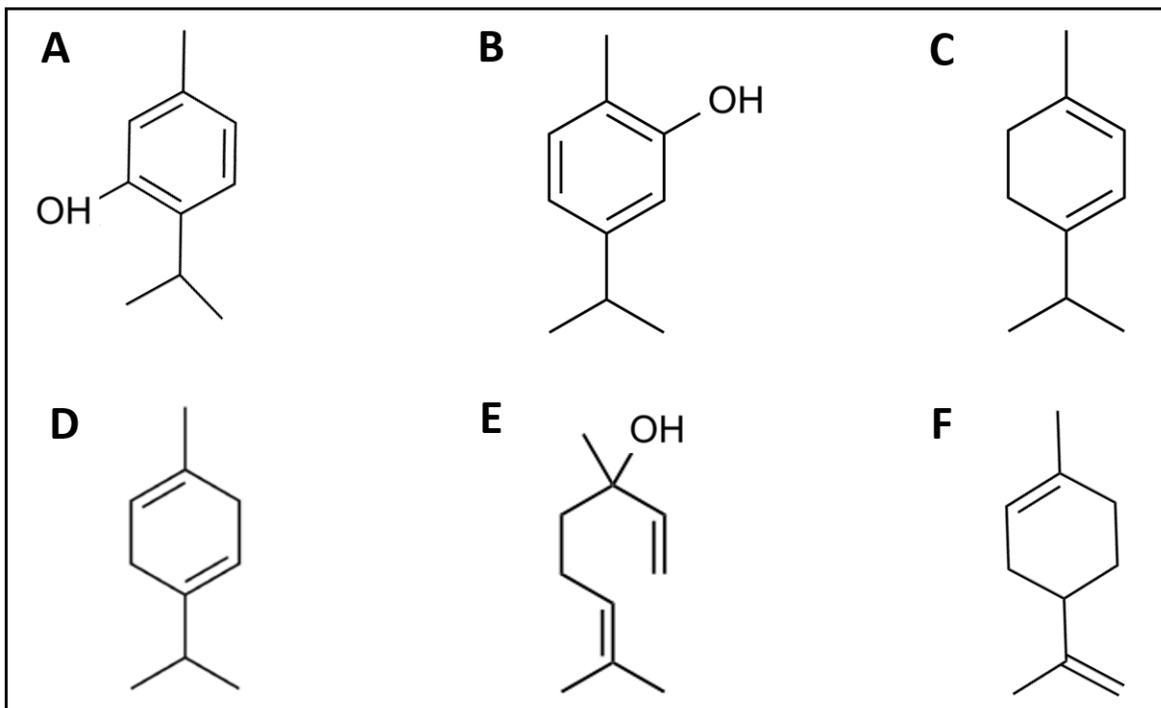
**Tabla 4.** Factores influyentes en la composición de los aceites esenciales.

<b>Factores ambientales</b>	<b>Factores de cultivo</b>	<b>Factores por extracción</b>	<b>Referencia</b>
Composición del suelo	Estrés durante el crecimiento	Método de obtención empleado	
Variedad ecotípica de la planta	Uso de fertilizantes	Almacenamiento	Sakkas & Papadopoulou, 2017
Estación del año	Tiempo de cosecha		
Clima de la región			
Humedad en el ambiente			

Algo que puede resaltarse sobre su composición y puede ser observado en la **Tabla 3** es que algunos de los aceites esenciales tienen de tres a cuatro componentes predominantes (con mayor porcentaje), y algunos solo de uno a dos. En el primer caso son clasificados como polimoleculares, y de otra forma como monomoleculares (**López, 2004**).

Como se sabe, los aceites esenciales cuentan con un amplio uso en la medicina tradicional por sus efectos biológicos, estos han sido empleados para el tratamiento de la tos, cefalea, diarrea, indigestión. Así mismo, se han observado diversas propiedades, como: antiinflamatorias, analgésicas, antioxidantes, espasmolíticas, antimicrobianas, anticancerígena, antiparasitaria, antialérgica, antidiabética, y anti - obesidad. (**Bona et al., 2016; Feyaerts et al., 2018; Gucwa et al., 2018; Klimek et al., 2020; Sakkas & Papadopoulou, 2007**).

La eficacia de cualquiera de los efectos causados por los aceites esenciales aún no puede ser totalmente atribuida a uno en específico, pues como se ha mencionado, estos son multicomponentes y variables, por esta misma razón, existen combinaciones sinérgicas o antagónicas que en la actualidad aún no han sido descritas, sin embargo, lo que sí se encuentra reportado son las actividades de compuestos específicos y su efectividad, estos son el timol, carvacrol,  $\alpha$  pineno, linalol, salicilato de metilo, eugenol y gerionol. En la **Figura 6** se muestran las estructuras químicas correspondientes a los monoterpenos timol, carvacrol,  $\alpha$  – terpineno,  $\gamma$  – terpineno, linalool y limoneno.



**Figura 6.** Estructuras químicas de monoterpenos. A. Timol; B. Carvacrol; C.  $\alpha$  – terpineno; D.  $\gamma$  – terpineno; E. Linalool; F. Limoneno

La búsqueda de una alternativa natural en diversas aplicaciones de distintas áreas se da en consecuencia a una problemática ambiental, ecológica y en el área de la salud, tóxica y de resistencia en cuanto a tratamientos se refiere, los aceites esenciales son un área prometedora como solución a estas dificultades (**Bona et al., 2016**).

#### **4.2.1. Acción y mecanismo de los aceites esenciales**

Dentro de la medicina tradicional los aceites esenciales han sido utilizados de diversas formas para tratar diferentes síntomas, algunas especies de plantas como los son las de orégano, tomillo, albacá, y limón son las que más se reportan dentro de estos usos en el pasado (**Sakkas & Papadopoulou, 2017**).

Es por este antecedente que los efectos de los aceites esenciales son conocidos, sin embargo, por la amplia variedad de sus compuestos el mecanismo de acción de cada uno de estos efectos es poco descrito. Estos incluyen su actividad insecticida, antibacteriana y antifúngica (**Bona et al., 2016; Fani & Kohanteb, 2017; Prasanth et al., 2014**).

Para estudiar su actividad insecticida se han utilizado especies de insectos consideradas plagas, como *O. surinamensis* y *S. oryzae*, en estos estudios se ha reportado actividad tóxica causada por el compuesto químico puro de timol encontrado en algunos aceites esenciales. Describen que este efecto tóxico causa deterioro en las vías neurológicas importantes del insecto a través de la inhibición de enzimas, provocándole convulsiones y la muerte al insecto (**Ghasemi et al., 2020**).

Por otro lado, el efecto antibacteriano que se ha reportado al igual que el resto es totalmente dependiente de la composición de cada uno de los aceites que se han estudiado, este efecto se encuentra asociado a diversos posibles mecanismos, entre ellos se encuentran el reducir el potencial de la membrana celular, interrupción de bombas de protones y agotamiento de ATP. Esta actividad antibacteriana se ha reportado en mayor cantidad frente a bacterias gram positivas como lo son *Listeria monocytogenes* y *Staphylococcus aureus*, y en menor medida las gram negativas

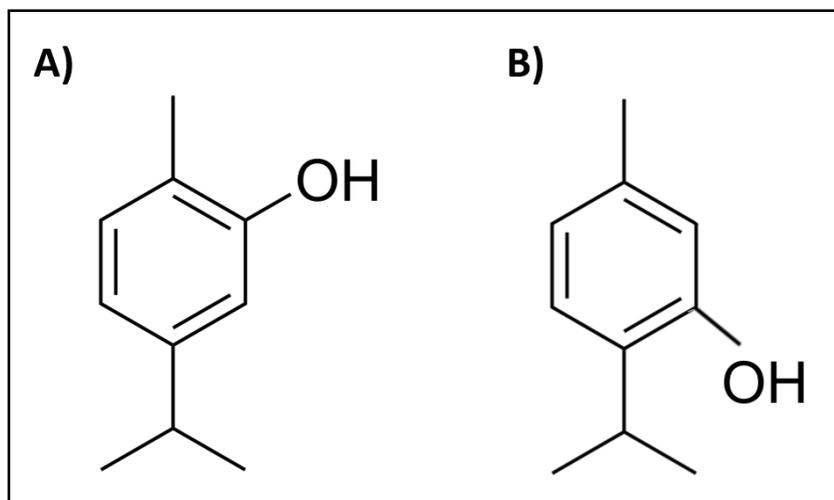
como lo son *Escherichia coli* y *Salmonella enteritidis* (**Gucwa et al., 2018; Sakkas & Papadopoulou, 2017**).

Algunos ejemplos de lo que se ha reportado es el uso de los aceites de orégano y tomillo los cuales han tenido efectividad asociada a la presencia de los componentes fenólicos carvacrol y timol (**Bona et al., 2016**).

Otros ejemplos reportados son el uso del aceite de lavanda, a este de manera particular se le ha atribuido una actividad sinérgica para la sensibilización de las bacterias gram negativas al tratamiento con penicilina a través de la alteración de la permeabilidad de la membrana (**Kraśniewska et al., 2017**).

Asimismo, también se ha descrito actividad bacteriostática, esta es atribuida al aceite de tomillo, y se ha observado tanto en bacterias gram positivas como negativas, este efecto se le atribuye al aceite de tomillo por su alto contenido de los compuestos timol y carvacrol, ambos compuestos cuentan con un grupo hidroxilo que forma enlaces de hidrogeno en el sitio activo de muchas enzimas como puede observarse en la **Figura 7 (Kohiyama et al., 2015)**.

Aunado a esto se han descrito actividades de los aceites esenciales de canela y eucalipto sobre la destrucción de las membranas celulares bacterianas, esto es atribuido a su composición química, estos componentes pueden observarse en la **Tabla 5**, y de igual forma pueden observarse sus componentes predominantes cinamaldehído en un 86% en el aceite esencial de canela y 1, 8 cineol en un 80% en el aceite de eucalipto (**Wińska et al., 2019**).



**Figura 7.** Estructuras químicas de compuestos. A. Carvacrol; B. Timol

**Tabla 5.** Composición de los aceites esenciales de canela y eucalipto.

Aceite	Nombre común	Compuestos	Referencia
<i>Cinnamomum verum</i>	Canela	Cinamaldehído (86%), Benzaldehido (2%), Cumarina (2%), Estireno (2%)	Braga <i>et al.</i> , 2020
<i>Eucalyptus</i>	Eucalipto	1, 8 cineol (80%), Limoneno (9%), γ - terpineno (4%), α pineno (3%), p - cimeno (2%)	Elesi <i>et al.</i> , 2012

Por último, hablando sobre su actividad antifúngica, esta no se ha logrado dilucidar en su totalidad, sin embargo, existen hipótesis que plantean algunos mecanismos de acción que podrían ser la explicación a los efectos que han sido reportados sobre algunos aceites esenciales. Estos efectos son: inhibición de la filamentación, desaparición de la matriz extracelular, destrucción del biofilm, inhibición del ergosterol en la membrana, contracción y daño a la misma, provocando fuga de contenido citoplasmático, y finalmente generación de especies reactivas de oxígeno (ROS). Todos estos efectos han sido observados sobre agentes fúngicos que afectan la salud humana como lo son algunas especies de *Candida* o que afectan a plantas como *Rhizoctonia solani* (**Kim et al., 2019; Rajkowska et al., 2019**).

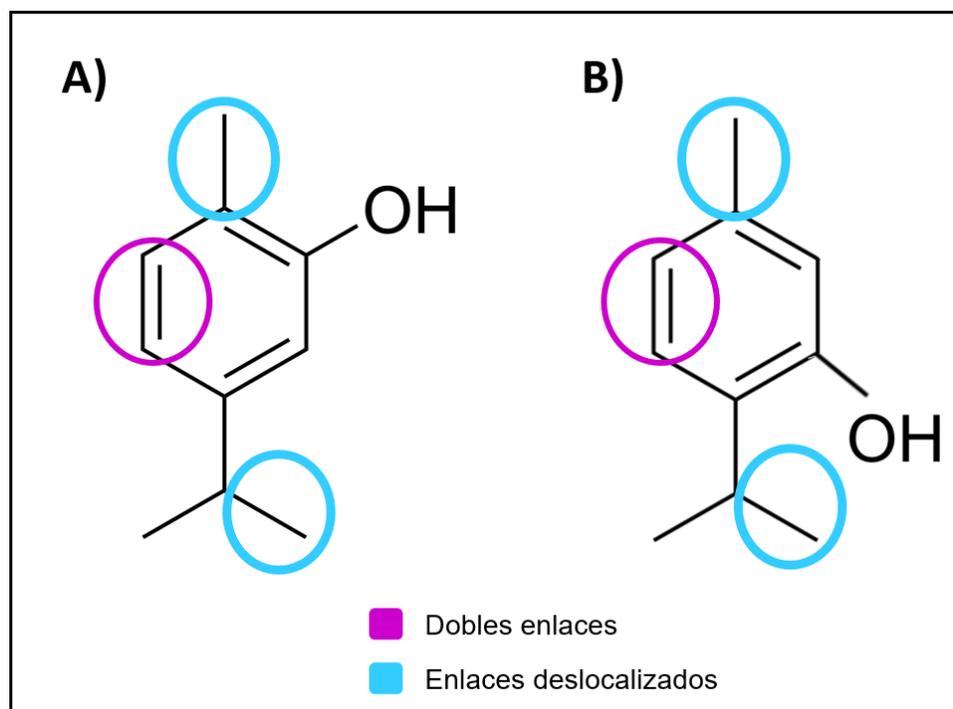
Ahora bien, en la búsqueda de un mecanismo de acción se han realizado estudios que se centran en dos aspectos de la célula del hongo que se ven afectados: la estructura de la membrana y la respiración, pues alterándose se provocan los efectos antes mencionados que han sido observados (**Duvenage et al., 2019**).

Lo que se ha reportado sobre su actividad en la membrana fúngica es utilizando los compuestos timol y carvacrol, esto se basa en su propiedad lipofílica que se asemeja a la estructura de los ácidos grasos, es por esto que se describe una alteración de fluidos al ingresar estos compuestos en la bicapa membranal provocando una alteración de la permeabilidad, comprometiendo sus funciones normales. De igual forma se ha descrito la efectividad del aceite esencial de *T. vulgaris* al inhibir el ergosterol de la membrana celular, sin embargo, su mecanismo de acción antifúngico no es completamente entendido y es incierto si es el mismo causado por los antifúngicos polienos o alilaminas (**Mandras et al., 2016**).

Por otra parte, sobre su efecto en la actividad respiratoria los autores **Jeong et al., 2019** proponen una vía de mecanismo, ellos realizaron estudios con *Raffaelea quercus - mongolicae* y *Rhizoctonia solani*, sugiriendo la efectividad antifúngica de los compuestos timol y carvacrol que han sido antes mencionados, atribuyendo su actividad a su composición química, esta se encuentra con electrones deslocalizados en sus dobles enlaces y la presencia de grupos hidroxilos como pueden observarse en la **Figura 8**, se le adjudica así la liberación de ROS, dañando

la membrana celular, sin embargo, los autores reportan que la vía de origen es desconocida.

La liberación de ROS podría ser asociada a otros estudios que se han realizado sobre la actividad respiratoria de *C. albicans*, pues también se ha observado que los compuestos timol y carvacrol inhiben esta misma, entonces, podría relacionarse la sobreexpresión de ROS con el impedimento de la correcta respiración celular dando como resultado en hipoxia, es decir, muerte celular (Duvenage *et al.*, 2019; Sun *et al.*, 2017).



**Figura 8.** Dobles enlaces y electrones deslocalizados de compuestos. A. Carvacrol; B. Timol.

#### 4.2.2. Otras aplicaciones de los aceites esenciales

Los aceites esenciales no solo tienen usos en el área médica, sino que también representan una solución potencial a problemáticas en otras áreas, un ejemplo de

esto es la urgente sustitución de agentes químicos como pesticidas sintéticos por alternativas naturales y más amigables con el medio ambiente, y es aquí, donde los aceites esenciales representan un área de gran interés **(Barrera & García 2008; Mohareb et al., 2013; Perczak, et al., 2019; Tapia & Amaro, 2014)**.

Una de las áreas que se ve más afectada por este problema es la de alimentos, esta se ve afectada mayormente por especies del género *Fusarium*, que tienen como principal característica crecer a temperatura 37° y son consideradas oportunistas **(Perczak, et al., 2019; Tapia & Amaro, 2014)**.

En los estudios que se han realizado de los aceites esenciales como alternativas a esta situación, se han reportado efectos en la reducción del crecimiento micelial, concentración de ergosterol y producción de toxinas. La concentración que se reporta en el uso para observar estos efectos varía entre los 100 - 500 µg/ ml con resultados de mejor actividad en los aceites de tomillo (antes mencionado como *T. vulgaris*), el aceite de canela (*Cinnamomum zeylanicum*), y el aceite de limón (*Citrus aurantifolia*) **(Barrera & García 2008; Perczak, et al., 2019)**.

Otra de las áreas involucradas es la preservación de la madera, autores describen el uso de aceites esenciales como *Artemisa monosperma*, *Cupressus sempervirens*, *Citrus limon*, *Thuja occidentalis*, y *Schinus molle* para prevenir la degradación de la madera de pino frente a los agentes patógenos *Ganoderma lucidum* y *Hexagonia apiaria*. También se han propuesto dos mecanismos de cómo actúan en la membrana celular, sugiriendo acción por reacciones entrecruzadas o por unión selectiva a la membrana, reportando un potencial uso ecológico alternativo a tratamientos químicos **(Mohareb et al., 2013)**.

#### **4.2.3. Actividad citotóxica y genotóxica de los aceites esenciales**

A razón de las actividades biológicas que han sido reportadas atribuidas a los aceites esenciales, llama la atención al interés de describir un efecto citotóxico producido por los mismos. Con el motivo además de si se están considerando en un futuro utilizarlos como tratamientos alternativos, es de importancia dilucidar a que

concentraciones se produce este efecto (**Barkanga et al., 2014; Basholli et al., 2017**).

De la misma forma en que la efectividad e intensidad de la actividad biológica de los aceites esenciales es dependiente de su concentración, origen y forma de extracción, también lo es su actividad citotóxica (**Kumari, et al., 2017; Powers et al., 2018**).

Para lograr dilucidar esta actividad, existen estudios que se han realizado probando aceites esenciales frente a células humanas y ratones. En estos mismos la concentración establecida dependerá del aceite, esto debido a sus diversos componentes. De estos estudios, los componentes que han mostrado actividad citotóxica en cantidades elevadas son el  $\alpha$  - pineno,  $\beta$  - pineno, y  $\alpha$  - terpinol, seguido de estos, los más descritos son los sesquiterpenos (**Basholli et al., 2017; Rincón et al., 2012; Zapata et al., 2010**).

Por estos estudios es conocido que un aumento de concentración es razón principal del efecto citotóxico provocado por algunos aceites esenciales. Para comprobar esto se han realizado estudios de este efecto en líneas celulares humanas. Un ejemplo son las pruebas realizadas en líneas celulares de queratinocitos humanos (HaCaT) y células renales embrionarias humanas (HEK - 293), sometidas a distintas concentraciones de los compuestos timol y geraniol, en estos estudios se obtuvieron resultados donde se observó que a concentraciones de 64  $\mu\text{g/mL}$ , comenzaba una reducción de viabilidad en las células mostrando una disminución en número de su crecimiento afectando su membrana celular, sin embargo, el compuesto geraniol mostró mayor actividad citotóxica en ambas líneas celulares a diferencia del timol (**Basholli et al., 2017; Kumari et al., 2017**).

Aunado a esto, se han realizado estudios donde se ha probado el aceite esencial de orégano en líneas celulares de tumores mamarios humanos (MCF-7, MDA-MB-231). Dando como resultado en las MCF-7 moderadamente tóxico a una concentración de 35  $\mu\text{g/mL}$  provocando una reducción de su actividad metabólica y de esta forma su viabilidad, mientras que en las MDA-MB-231 a concentración 60  $\mu\text{g/mL}$  provocando el mismo efecto. También se ha evaluado en un modelo de

macrófago derivado de células humanas THP-1 el aceite de pimienta y de romero, donde la concentración citotóxica fue establecida a 10 µg/mL en el de pimienta y 5 µg/mL en el de romero, provocando una alteración en la composición de su membrana celular y así reduciendo su viabilidad **(Lorenzo et al., 2019; Powers et al., 2018)**.

De igual forma se han probado diversos aceites esenciales frente a líneas celulares cancerosas Hela, HepG2 y HT-29 donde se determinó que el efecto citotóxico provocado por el aceite esencial de *Plectranthus cylindraceus* fue provocado a concentraciones de entre 4 µg/mL a 5 µg/mL aproximadamente en cada una de las líneas celulares comprometiendo su viabilidad, disminuyendo su cantidad en número, esto medido a través de la capacidad de las células de cristalizar en un ensayo MTT, reflejando así las variaciones que un mismo aceite puede tener frente a distintas líneas celulares, dilucidando como los compuestos pertenecientes de cada uno de estos aceites cuentan con propiedades citotóxicas **(Monthana et al., 2018; Powers et al., 2018)**.

Así mismo, también es de interés conocer si además de contar con actividad citotóxica, los aceites esenciales pueden llegar a provocar actividad genotóxica provocando roturas en las hebras de ADN, se han realizado diversos ensayos en los últimos años sobre queratinocitos humanos HaCaT, sin embargo, actualmente no se han encontrado resultados significativos que indiquen que los aceites esenciales cuenten con esta propiedad en células humanas, a pesar de esto, se ha descrito puntualmente que el aceite esencial de *Psoralea corylifolia* provocó un daño significativo a larvas a concentraciones 63 ppm **(Kozics et al., 2019; Ruiz-Perez et al., 2016; Dua et al., 2013; Togar et al., 2015)**.

## **Conclusión**

Es claro que los aceites esenciales representan un área novedosa de investigación pues se han reportado diversos efectos benéficos a la salud. En este caso particular llama mucho la atención su potencial antifúngico pues podría representar una efectiva solución a la emergente problemática de cepas fúngicas resistentes a los antifúngicos, específicamente a fluconazol, que es el más recetado actualmente. Por esta razón es necesario buscar nuevas alternativas que las permitan combatir, en este caso, son los aceites esenciales.

Algunas de las características que resaltan de los aceites esenciales es que tienen baja toxicidad para los pacientes, conveniencia de administración y baja posibilidad de generar resistencia por sus componentes, además de su naturaleza lipofílica, que permite su facilidad de interacción con los fosfolípidos de las membranas fúngicas.

Utilizando esta nueva área de investigación podrían abrirse nuevas opciones de tratamientos tanto profilácticos como terapéuticos. Siendo una solución natural, y potencialmente efectiva. En especial, en el uso profiláctico donde es altamente requerida una solución con estas características, para evitar un aumento en la resistencia que se llega a presentar.

## **Perspectivas**

Uno de los más grandes objetivos en esta área novedosa es comprender el o los mecanismos de acción que involucran a los efectos de los aceites esenciales. Es de utilidad llegar a estudiarlos y conocerlos en su totalidad para lograr explotar su potencial antifúngico, ya sea este fungistático, fungicida o sinérgico con otros medicamentos, si se logra dilucidar su acción se podría lograr explotar su beneficio en la terapéutica fúngica.

Debido a la poca investigación que existe sobre este tema solo han logrado conocerse puntos clave de este, uno de estos son los componentes que han mostrado mejores efectos antifúngicos, el timol y carvacrol, esto da paso a conocer cuáles de los muchos aceites esenciales podrían tener una mejor y efectiva acción.

Si a futuro logran conocerse a profundidad estos efectos podría tenerse una mejor opción ante la posible resistencia de infecciones fúngicas, representando una alternativa natural para el paciente.

## Referencias

1. Albán G. E., Fernández C. M. & Illnait M. T. (2021). Dermatofitosis en Ecuador, *Rev. INSPILIP*, 5: 1 - 8
2. Aldama A., Acosta R., Rivelli V., Insaurralde S., Mendoza de Sánchez G. & Celías L. (2016). Aspergilosis Diseminada con Importante Afectación Cutánea, *An. Fac. Cienc. Med.*, 49: 87 - 95
3. Ali H., Al - Khalifa A. R., Aouf A., Boukhebt H. & Farouk A. (2020). Effect Of Nanoencapsulation On Volatile Constituents, And Antioxidant And Anticancer Activities Of Algerian *Origanum Glandulosum* Desf. Essential Oil, *Nat.*, 10: 1 - 9
4. Ayvaz A., Sagdic O., Karaborklu S. & Ozturk I. (2010). Insecticidal Activity of the Essential Oils From Different Plants Against Three Stored-Product Insects, *J. of Insct. Scinc.*, 10: 1 - 13
5. Basholli - Salihu M., Schuster R., Hajdari A., Mulla D., Viernstein H., Mustafa B. & Mueller M. (2017). Phytochemical Composition, Anti-Inflammatory Activity And Cytotoxic Effects Of Essential Oils From Three Pinus spp., *Pharmal. biology.*, 55: 1553 - 1560
6. Behzadi P., Behzadi E. & Ranjbar R. (2015). Urinary tract infections and *Candida albicans*, *Cent. European J. Urol.*, 68, 96 - 101.
7. Ben G., Herrera R., Lengliz O., Abderrabba M. & Labidi J. (2019). Effect Of The Chemical Composition Of Free - Terpene Hydrocarbons Essential Oils On Antifungal Activity, *Molecul.*, 24: 1 - 11
8. Bitew A. & Abebaw Y. (2018). Vulvovaginal candidiasis: species distribution of *Candida* and their antifungal susceptibility pattern, *BMC Womn. Hlth.*, 18: 1 - 10.
9. Bona E., Cantamessa S., Pavan M., Novello G., Massa N., Rocchetti A., Berta G. & Galamero E. (2016). Sensitivity Of *Candida Albicans* To Essential Oils: Are They An Alternative To Antifungal Agents?, *J. of Applied Microbiol.*, 121 :1530 - 1545
10. Braga R., Bonilla J., Moro de Sousa R. L., Moreno A. M. & Sampaio P. (2020). Chemical Composition and Antibacterial Activity of Essential Oils Against Pathogens Often Related to Cattle Endometritis, *J. Infect. Dev. Ctries.*, 14: 177 - 183

11. Bueno & Mendez (2015). Efecto del Linalool sobre la Bioenergética de Mitocondrias de Hígado de Rata, *Rev. Fac. de Cien. Farmaceutic. y Aliment.*, 22: 33 - 41
12. Dantas da Silva A., Day A., Ikeh M., Kos I., Achan B. & Quinn J. (2015). Oxidative Stress Responses In The Human Fungal Pathogen, *Candida Albicans*, *Biomol.*, 5: 142 - 165.
13. De la Rosa E., Miramontes M., Sánchez L. O. & Mondragón A. (2013). Colonización e infección bucal por *Candida sp.* en pacientes diabéticos y no diabéticos con enfermedad renal crónica en diálisis, *Nefrol.*, 33: 764 - 770
14. Denham S. T., Wambaugh M. A. & Brown J. C. S. (2019). How Environmental Fungi Cause a Range of Clinical Outcomes in Susceptible Hosts, *J. Mol. Biol.*, 431: 2982 - 3009
15. Dua V. K., Kumar A., Pandey A. C., & Kumar S. (2013). Insecticidal And Genotoxic Activity Of *Psoralea Corylifolia* Linn. (Fabaceae) Against *Culex Quinquefasciatus* Say, *Parasit. & vect.*, 6: 1 - 8
16. Duvenage L., Walker L. A., Bojarczuk A., Johnston S. A., MacCallum D. M., Munro C. A. & Gourlay C. W. (2019). Inhibition of Classical and Alternative Modes of Respiration in *Candida albicans* Leads to Cell Wall Remodeling and Increased Macrophage Recognition. *mBio*, 10: 1, 1 - 18
17. Elaissi A., Rouis Z., Salem N. A. B., Mabrouk S., ben Salem Y., Salah K. B. H., Aouni M., Farhat F., Chemli R., Harzallah – Skhiri F. & Khouja M. L. (2012). Chemical Composition of 8 *Eucalyptus Species*' Essential Oils and the Evaluation of their Antibacterial, Antifungal and Antiviral Activities, *BMC Complement. and Alternat. Med.e*, 12: 1 - 15
18. Fani M. & Kohanteb J. (2017). In Vitro Antimicrobial Activity Of *Thymus Vulgaris* Essential Oil Against Major Oral Pathogens, *J. Evid. Based Complementary Altern. Med.*, 22: 660 - 666
19. Feyaerts A. F., Mathé L., Luyten W., De Graeve S., Van Dyck K., Broekx L. & Van Dijck P. (2018). Essential Oils And Their Components Are A Class Of Antifungals With Potent Vapour - Phase - Mediated Anti - *Candida* Activity, *Scient. Report.*, 8: 1 - 10

20. Fica A. (2004). Tratamiento De Infecciones Fúngicas Sistémicas. Primera Parte: Fluconazol, Itraconazol y Voriconazol, *Rev. Chil. Infect.*, 21: 26 - 38
21. Fleta J. (2001). Micosis profundas, *Med. Inte.*, 38: 348 - 354
22. Garrote A. (2002). Micosis cutáneas, *OFFARM*, 21: 82 - 90
23. Ghasemi G., Alirezalu A., Ghosta Y., Jarrahi A., Safavi S. A., Abbas-Mohammadi M., Barba F. J., Munekata P., Domínguez R. & Lorenzo J. M. (2020). Composition, Antifungal, Phytotoxic, and Insecticidal Activities of *Thymus kotschyanus* Essential Oil. *Molecul.*, 25: 1 - 18
24. Gregorí B. S. (2005). Estructura y actividad de los antifúngicos, *Rev. Cubana Farm.*, 39: 1 - 15
25. Gubelin W., De la Parra R. & Giesen L. (2011). Micosis Superficiales, *Rev. Med. Clin. Condes.*, 22: 804 – 812
26. Gucwa K., Milewski S., Dymerski T. & Szweda P. (2018). Investigation of the antifungal activity and mode of action of *Thymus vulgaris*, *Citrus limonum*, *Pelargonium graveolens*, *Cinnamomum cassia*, *Ocimum basilicum* and *Eugenia caryophyllus* essential oils, *Molecul.*, 23: 1- 18
27. Hernández M. B., Campos M. & Saavedra J. (2013). Infecciones fúngicas superficiales, *An. Pediatr. Contin.*, 11: 254 - 266
28. Hernández Rupérez M., Campos Domínguez M. & Saavedra Lozano J. (2013). Infecciones Fúngicas Superficiales, *An. Pediatr. Contin.*, 11: 254 - 266
29. Hokken M. W. J., Zwaan B. J., Melchers W. J. G. & Verweij P. E. (2019). Facilitators of Adaptation and Antifungal Resistance Mechanisms in Clinically Relevant Fungi, *Fung. Genet. and Biol.*, 132: 1 - 13
30. Kabir A. M. Hussain A. M. & Ahmad Z. (2012). *Candida albicans*: A model organism for studying fungal pathogens, *Microbiol.*, 2012, 1 - 15.
31. Kim J. E., Lee J. E., Huh M. J., Lee S. C., Seo S. M., Kwon J. H. & Park I. K. (2019). Fumigant Antifungal Activity via Reactive Oxygen Species of *Thymus Vulgaris* and *Satureja hortensis* Essential Oils and Constituents against *Raffaelea quercus - mongolicae* and *Rhizoctonia solani*, *Biomol.*, 9: 1 - 13
32. Klein B. S. & Tebbets B. (2007). Dimorphism and Virulence in Fungi, *Curr. Opin. Microbiol.*, 10: 314 - 319

33. Klimek M., Szopa A. & Ekiert H. (2020). *Citrus limon* (Lemon) Phenomenon – A Review of the Chemistry, Pharmacological Properties, Applications in the Modern Pharmaceutical, Food, and Cosmetics Industries, and Biotechnological Studies, *Plants*, 9: 1 - 24
34. Kohiyama C.Y., Yamamoto Ribeiro M.M., Mossini S.A., Bando E., Bomfim Nda S., Nerilo S.B., Rocha G.H., Grespan R., Mikcha J.M. & Machinski M., Jr. (2015). Antifungal Properties And Inhibitory Effects Upon Aflatoxin Production Of *Thymus Vulgaris* L. By *Aspergillus Flavus*, *Food Chem.* 15: 1006 - 1010
35. Kozics K., Bučková M., Puškárová A., Kalászová V., Cabicarová T. & Pangallo D. (2019). The Effect of Ten Essential Oils on Several Cutaneous Drug-Resistant Microorganisms and Their Cyto/Genotoxic and Antioxidant Properties. *Molecul.*, 24: 1 - 15
36. Kraśniewska K., Gniewosz M., Kosakowska O. & Pobiega K. (2017). Chemical Composition And Antimicrobial Properties Of Essential Oil From Lavender (*Lavandula Angustifolia* L.) In Commercial Available Preparation, *Postępy Fitoter.* 18: 113 – 118
37. Kumari, P., Mishra, R., Arora, N., Chatrath, A., Gangwar, R., Roy, P., & Prasad, R. (2017). Antifungal and Anti-Biofilm Activity of Essential Oil Active Components against *Cryptococcus neoformans*, *Front. in Microbiol.*, 8: 1 - 14
38. Lazarde L. J. & Avilán B. I. (2003). Candidiasis Eritematosa de la Cavidad Bucal. Reporte de un Caso y Revisión de la Literatura, *Acta Odont. Venez.*, 41: 236 - 239
39. Li J., Coste A. T., Liechti M., Bachmann D., Sanglard D. & Lamothe F. (2021). Novel *ERG11* and *TAC1b* Mutations Associated with Azole Resistance in *Candida auris*, *Antimicrob. Agnts. Chem.*, 65: 1 – 9
40. López L. D. & Sánchez I. C. (2016). Tiña Facial. A Propósito de un Caso con Mecanismo de Transmisión Poco Habitual, *Rev. Cent. Dermatol. Pascua.*, 25: 66 - 69
41. López L. D. & Sánchez I. C. (2016). Tiña Facial. A Propósito de un Caso con Mecanismo de Transmisión Poco Habitual, *Rev. Cent. Dermatol. Pascua.* 25: 66 - 69

42. López T. (2004). Los aceites esenciales, *OFFARM*, 23: 88 - 91
43. Lorenzo - Leal A. C., Palou E., López-Malo A. & Bach H. (2019). Antimicrobial, Cytotoxic, and Anti-Inflammatory Activities of *Pimenta dioica* and *Rosmarinus officinalis* Essential Oils, *BioMed R. Int.*, 2019: 1 - 8
44. Lumbreras C., Lizasoain M. & Aguado J. M. (). Antifúngicos de uso sistémico, *Enferm Infecc Microbiol Clin.*, 21: 366 - 380
45. Mandras N., Nostro A., Roana J., Scalas D., Banche G., Ghisetti V., Del Re S., Fucale G., Cuffini A. M. & Tullio V. (2016). Liquid And Vapour – Phase Antifungal Activities Of Essential Oils Against *Candida Albicans* And Non – *Albicans Candida*, *BMC Complement. and Alt. Med.*, 16: 1 – 7
46. Méndez L. J. (2008). IV. Las Micosis Sistémicas en México, *Gac. Med. Mex.*, 144: 128 - 130
47. Mohareb A. S. O., Badaway M. E. I. & Abdelgaleil S. A. M. (2013). Antifungal Activity Of Essential Oils Isolated From Egyptian Plants Against Wood Decay Fungi, *J. Wood Sci.*, 59: 499 - 505
48. Monzote Fidalgo L., Sariego Ramos I., Montalvo Álvarez A. M., Garrido Lorente N., Scull Lizama R. & Abreu Payrol J. (2004). Propiedades Antiprotozoarias De Aceites Esenciales Extraídos De Plantas Cubanas. *Rev. Cub. de Med. Tropical*, 56: 230 - 233
49. Mothana R. A., Khaled J. M., Noman O. M., Kumar A., Alajmi M. F., Al - Rehaily A. J., Kurkcuoglu M. (). Phytochemical Analysis and Evaluation of the Cytotoxic, Antimicrobial and Antioxidant Activities of Essential Oils from three *Plectranthus* Species Grown in Saudi Arabia, *BMC Complemt. and Alt. Med.*, 18: 1 - 10
50. Moyes D. L., Richardson J. P. & Naglik J. R. (2015). *Candida albicans* – Epithelial Interactions And Pathogenicity Mechanism: Scratching The Surface, *Virulen.*, 6: 338 - 346.
51. Nocua L. C., Uribe P., Tarazona L., Robles R. & Cortés J. A. (2020). Azoles de antes y ahora: una revisión. *Rev. chilena de infectología*, 37: 3, 219 - 230.
52. Nocua L. C., Uribe P., Tarazona L., Robles R. & Cortés J. A., (2020). Azoles de antes y ahora: una revisión. *Revista chilena de infectología*, 37: 219-230

53. Panizo M. M. & Reviákina V. (2001). Adhesinas y receptores involucrados en el fenómeno de adherencia de *Candida albicans* a las células epiteliales, *Rev. Sociol. Venez. de Microb.*, 21: 05-11
54. Paul S., Dadwal R., Singh S., Shaw D., Chakrabarti A., Rudramurthy S. M. & Ghoch A. K. (2021). Rapid Detection of *ERG11* Polymorphism Associated Azole Resistance in *Candida Tropicalis*, *PLoS One*, 16: 1 - 13
55. Perczak A., Gwiazdowska D., Marchwins K., Jus K., Gwiazdowski R. & Waskiewicz A. (2019). Antifungal Activity Of Selected Esencial Oils Against *Fusarium Culmorum* And *F. Graminearum* And Their Secondary Metabolites In Wheat Sedes, *Arch. of Microb.*, 201: 1085 - 1097
56. Permán J. & Salavert M. (2013). Epidemiología y prevención de las infecciones nosocomiales causadas por especies de hongos filamentosos y levaduras, *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.*, 31: 328 - 241
57. Powers C. N., Osier J. L., McFeeters R. L., Brazell C. B., Olsen E. L., Moriarity D. M., Satyal P. & Setzer W. N. (2018). Antifungal and Cytotoxic Activities of Sixty Commercially - Available Essential Oils. *Molecul.*, 23: 1 - 13
58. Prasanth R. V., Ravi V. K., Varsha P.V. & Satyam S. (2014). Review On *Thymus Vulgaris* Traditional Uses And Pharmacological Properties, *Med. Aromat. Plant.*, 3: 1 - 3
59. Rajkowska K., Nowicka - Krawczyk P. & Kunicka - Styczynska A. (2019). Effect Of Clove And Thyme Essential Oils On *Candida* Biofilm Formation And The Oil Distribution In Yeast Cells, *Molecul.*, 24: 1 - 12
60. Richardson, J. P. & Moyes, D. L. (2015). Adaptative immune responses to *Candida albicans* infection, *Virulen.*, 6: 327 - 337.
61. Rincón Mejía C., Castaño J. & Eunice V. (2012). Actividad Biológica De Los Aceites Esenciales De *Acmella Ciliata* (Kunth) Cass, *Rev. Cub. de Plant. Medicinales*, 17: 160 – 171
62. Rivera E., Jiménez A. U. & Manzano P. (2020). Antifúngicos poliénicos. Mecanismo de acción y aplicaciones. *Rev. Fac. Med. (Mex)*, 63: 2, 7 - 17

63. Rodríguez A., Mayorga J., Solís G. & Barba J. (2010). Blastomycosis: Presentación De Un Caso Importado En México, Con Lesiones Exclusivamente Cutáneas, *Rev. Iberoam. Micol.*, 27: 210 - 212
64. Ruiz - Pérez N. J., González - Ávila M., Sánchez - Navarrete J., Toscano - Garibay J. D., Moreno - Eutimio M. A., Sandoval - Hernández T. & Arriaga - Alba M. (2016). Antimycotic Activity and Genotoxic Evaluation of Citrus sinensis and Citrus latifolia Essential Oils. *Scient. Report.*, 6: 1 - 9
65. Sakkas H. & Papadopoulou C. (2007). Antimicrobial Activity Of Basil, Oregano, And Thyme Essential Oils, *J. Microbiol. Biotechnol.*, 27: 429 - 438
66. Scalas D., Mandras N., Roana J., Tardugno R., Cuffini A. M., Ghisetti V., Benvenuti S. & Tullio V. (2018). Use Of *Pinus Sylvestris* L. (*Pinaceae*), *Origanum Vulgare* L. (*Lamiaceae*), And *Thymus Vulgaris* L. (*Lamiaceae*) Essential Oils And Their Main Components To Enhance Itraconazole Activity Against Azole Susceptible/Not – Susceptible *Cryptococcus Neoformans* Strains, *BMC Complement. and Alt. Med.*, 18: 1 - 13
67. Serrano L., Méndez L. J., Almeida V., Manzano P., Córdova E., Bazán E., Hernández F. & López R. (2006). Dermatofitosis Diseminada Crónica Asociada a Fagocitosis Deficiente Tratada con Antimicóticos e Inmunoestimulación Fagocitaria, *G. Med. de Mex.*, 142: 415 - 417
68. Soto L., Oshiro E., Gálvez A., Ramos C., Mejía F. & Vásquez S. (2015). Caso Clínico 02-2015. Varón De 56 Años Con Lesiones Dérmicas Progresivas, Enfermedad Pulmonar Intersticial, Compromiso Óseo Y Mononeuropatía Múltiple, *Rev. Med. Hered.*, 26: 256 - 266
69. Tapia C. & Amaro J. (2014). Género Fusarium, *Rev. Chilena Infectol*, 31: 85 - 86
70. Tasdemir D., Kaiser M., Demirci B. & Hüsnü K. (2019). Antiprotozoal Activity of Turkish *Origanum onites* Essential Oil and Its Components, *Molecul.*, 24: 1 - 16
71. Togar B., Turkez H., Hacimuftuoglu A., Tatar A. & Geyikoglu F. (2015). Guaiazulene Biochemical Activity And Cytotoxic And Genotoxic Effects On Rat Neuron And N2a Neuroblastom Cells, *J. of int. ethnopharm.*, 4: 29 - 33

72. Ureta L. E., Ordoñez J., Lequini N., Acuña A. M. & Perendones M. (2019). Paracoccidioidomycosis: Reporte De Un Caso Clínico, *Rev. Urug. Med. Int.*, 3: 41 - 49
73. Voon, K. C. Tze, Y. L. Basir, R. & Chong, P. P. (2016). Dissecting *Candida albicans* infection from the perspective of *C. albicans* virulence and omics approaches on host – pathogen interaction: a review, *Int. J. Mol. Sci.*, 17 (1643), 1 - 17.
74. Whaley S. G. Berkow E. L. Rybak J. M. Nishimoto A. T. Barker K. S. & Rogers P. D. (2017). Azole antifungal resistance in *Candida albicans* and emerging non-*albicans Candida* Species, *Front. Microbiol.*, 7 (2173), 1 – 12
75. Wińska K., Mączka W., Łyczko J., Grabarczyk M., Czubaszek A., & Szumny A. (2019). Essential Oils as Antimicrobial Agents-Myth or Real Alternative?, *Molecul.*, 24: 1 - 21
76. Zambrano L. B., Alonso M. L., de Eusebio E., Aguilar E. & Gómez A. M. (2001). Pitiriasis Versicolor, *SEMERGEN*, 27: 48 - 50
77. Zapata B., Duran C., Stashenko E., Betancur-Galvis L. & Mesa-Arango A. C. (2010), *Rev. Iberoam. Micol.*, 27: 101 - 103
78. Zdanaviciene, E. Sakalauskiene, J. Gleiznys, A. Gleiznys, D. & Zilinskas, J. (2017). Host responses to *Candida albicans*. a review, *Stomato. Balt. Dent. Maxill. J.*, 19 (4), 109 - 123.

## LOS ACEITES ESENCIALES Y SU POTENCIAL

### ANTIFUNGICO



#### De donde se obtienen

Los aceites esenciales pueden ser extraídos de diversas partes de la planta como las hojas, raíces, flores, semillas o la corteza.

Hay diversos mecanismos de extracción y cada uno de ellos procura mantener sus componentes puros y de calidad.

#### Donde tienen uso potencial

Podrían utilizarse en la profilaxis para evitar infecciones fúngicas oportunistas durante la hospitalización.

Uso sinérgico durante el tratamiento de infecciones fúngicas, o alternativa nueva de tratamiento en pacientes.

Estas infecciones podrían ser superficiales o sistémicas. Esta potencial aplicación es dependiente de lograr dilucidar el mecanismo de acción que poseen los aceites esenciales. Actualmente se realizan estudios para lograr entenderlos.

Su mejor característica es su composición química, de manera específica el compuesto fenol.



#### Efectos conocidos

Inhibición de la formación de filamentos

Destrucción de biofilm

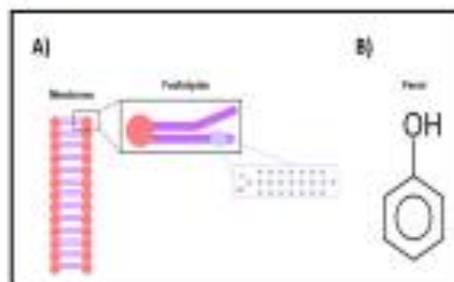
Daño a la membrana fúngica



En la medicina tradicional han sido utilizados para tratar diversos síntomas digestivos y respiratorios

#### Composición

Puede observarse su similitud entre los compuestos de los ácidos grasos saturados del fosfolípido de la membrana fúngica con el compuesto fenol.



#### ¿Cuál aceite esencial?

Se ha reportado un mejor potencial antifúngico en aquellos aceites esenciales con mayor contenido de los componentes timol y carvacrol. Por ejemplo: el aceite de tomillo.