

EFFECTO ANTIMICOTICO DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS DEL *Origanum vulgare* SOBRE  
*Candida albicans* y *Candida parapsilosis*. REVISIÓN NARRATIVA DE LA LITERATURA

JHON ANGEL TORRES OLIVARES

YANEIDA ORTIZ ACOSTA

UNIVERSIDAD ANTONIO NARIÑO

FACULTAD DE ODONTOLOGIA

SAN JOSÉ DE CÚCUTA

2020

EFFECTO ANTIMICOTICO DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS DEL *Origanum vulgare* SOBRE  
*Candida albicans* y *Candida parapsilosis*. REVISIÓN NARRATIVA DE LA LITERATURA

ASESORES

ADIEL VÁSQUEZ QUIJANO

BACTERIÓLOGO - LIC. BIOLOGÍA Y QUÍMICA

JESÚS ARTURO RAMÍREZ SULVARAN

LIC. EN BIOLOGÍA Y QUÍMICA MSC. DR. EN EDUCACIÓN

UNIVERSIDAD ANTONIO NARIÑO

FACULTAD DE ODONTOLOGIA

SAN JOSÉ DE CÚCUTA

2020

### **Dedicatoria**

Dedico esta tesis en primer lugar a Dios, por darme sabiduría y entendimiento durante este proceso y por darme la fuerza necesaria en los momentos más difíciles, A mis padres Cesar Tulio Ortiz Ortiz y Alba Audive Acosta Melo por siempre creer en mí y apoyarme en todo, son mi mayor motivación y ejemplo a seguir. A mi tía Frayside Acosta Melo por siempre estar para mí, siendo un gran apoyo en este proceso. Les dedico mi esfuerzo por todo el sacrificio que hicieron para que culminara esta etapa.

A mi familia por sus buenos deseos y por último a mis amigos por ser parte importante de este logro, siempre apoyándome y enseñándome el valor de la solidaridad y compañerismo.

### **YANEIDA ORTIZ ACOSTA**

La presente tesis la dedico primeramente a Dios, por el don de la vida, por permitirme culminar este proceso, por ser el inspirador y darme la fuerza necesaria para superar mis metas y cumplir mis logros. A mis padres Edgar Humberto Torres Torres y Carmen Graciela Olivares Mendoza por el amor, el apoyo incondicional, por la compañía, el consejo, el esfuerzo y sacrificio en todo este tiempo. A mis hermanas Liz Marymar Torres Olivares y Luna Valentina Torres Olivares por estar siempre presentes y por el apoyo brindado. A mi tío Manuel Olivares por todo su amor y apoyo incondicional en este proceso, siempre con buen optimismo y dándome fortaleza para seguir adelante, a mis amigos y familiares por el ánimo y la motivación de seguir delante y en especial a aquellos que nos abrieron las puertas y compartieron sus conocimientos.

### **JHON ANGEL TORRES OLIVARES**

## Agradecimientos

Primero que todo agradecer a Dios padre todopoderoso por permitirnos culminar con este trabajo de grado, por tener el privilegio de estudiar esta hermosa carrera, por enseñarnos valores tan importantes como son la responsabilidad, la paciencia, la tolerancia, la solidaridad, el respeto y la perseverancia semestre a semestre.

Agradecerle de todo corazón a nuestro asesor científico el Doctor Adiel Vázquez Quijano por su orientación, su apoyo incondicional y su buena actitud durante todo este proceso, por su acompañamiento y conocimiento brindado hacia nosotros.

El más sincero y profundo agradecimiento a nuestro asesor metodológico el Doctor Jesús Arturo Ramírez Sulvarán por el conocimiento brindado a lo largo de este proceso y durante toda la carrera, por brindarnos soluciones y exigirnos cada vez más, por darnos un grato aprendizaje y aprender del día tras día.

En especial agradecer a nuestros padres y familiares que fueron los promotores principales de este sueño, porque cada consejo, cada palabra, fue de gran ayuda en los momentos difíciles, su paciencia, dedicación y esfuerzo, fue fundamental para lograr cumplir esta meta.

Gracias a la vida por este gran triunfo, y gracias a todas las personas que nos apoyaron y creyeron en nosotros.

## RESUMEN

La candidiasis es una infección causada por hongos del género *Candida*, sin embargo, cuando se altera el ecosistema del organismo o el sistema inmunológico, estos manifiestan lesiones mucocutáneas y fungemias. Actualmente existen medicamentos antifúngicos de los que se ha reportado que producen eventos adversos, lo que lleva a la búsqueda de nuevos compuestos, entre ellos compuestos naturales que destacan con potencial actividad antifúngica y sin efectos colaterales.

**OBJETIVO:** Determinar el efecto antifúngico de los principios activos de *Origanum vulgare* sobre *Candida albicans* y *Candida parapsilosis*.

**METODOLOGÍA:** Este estudio tuvo como objetivo realizar una revisión bibliográfica narrativa. Los estudios se identificaron a través de una investigación de varias bases de datos electrónicas como PubMed, Scielo, EMBASE, Researchgates, Elsevier, SINABI académico de Google, con fechas de publicación entre 2000 y 2020. Se seleccionaron 48 artículos científicos.

**RESULTADOS:** Se determinó que el aceite esencial de *Origanum vulgare* tiene propiedades antifúngicas sobre *Candida albicans* y *Candida parapsilosis*. El aceite esencial de *Origanum vulgare* mostró reducciones significativas en la producción de la enzima fosfolipasa producida por *Candida albicans*. Se determinó que la producción de enzimas proteolíticas es un factor de virulencia importante en la fungemia causada por *Candida*.

**CONCLUSIONES:** se determinó que los principios activos de *Origanum vulgare* tienen un efecto antifúngico al alterar la membrana de las células de *Candida albicans* y *Candida parapsilosis*, determinando que los principales factores de virulencia de *Candida albicans* y *Candida parapsilosis* son las adhesinas, enzimas proteolíticas y la hidrofobicidad de la superficie celular.

PALABRAS CLAVE: Aceites esenciales, *Origanum vulgare*, timol, *Candida albicans*, *Candida parapsilosis*.

## ABSTRACT

Candidiasis is an infection caused by fungi of the genus *Candida*, however, when the ecosystem of the body or the immune system is altered, they manifest mucocutaneous lesions and fungemia. Currently there are antifungal medications that have been reported to produce adverse events, leading to the search for new compounds, including natural compounds that stand out with potential antifungal activity and without side effects.

**OBJECTIVE:** To determine the antifungal effect of the active principles of *Origanum vulgare* on *Candida albicans* and *Candida parapsilosis*.

**METHODOLOGY:** This study aimed to conduct a narrative bibliographic review. Studies were identified through an investigation of various electronic databases such as PubMed, Scielo, EMBASE, Researchgates, Elsevier, SINABI Google academic, with publication dates between 2000 and 2019. 48 scientific articles were selected.

**RESULTS:** It was determined that the essential oil of *Origanum vulgare* has antifungal properties on *Candida albicans* and *Candida parapsilosis*. The essential oil of *Origanum vulgare* showed significant reductions in the production of the phospholipase enzyme produced by *Candida albicans*. The production of proteolytic enzymes was determined to be an important virulence factor in fungemia caused by *Candida*.

**CONCLUSIONS:** it was determined that the active principles of *Origanum vulgare* have an antifungal effect by altering the membrane of *Candida albicans* and *Candida parapsilosis* cells, determining that the main virulence factors of *Candida albicans* and *Candida parapsilosis* are adhesins, proteolytic enzymes and the hydrophobicity of the cell surface.

KEY WORDS: Essential oils, *Origanum vulgare*, thymol, *Candida albicans*, *Candida parapsilosis*.

## TABLA DE CONTENIDO

1. Introducción	11
2. El problema	14
2.1 Planteamiento del problema	14
2.2 Formulación del problema	17
3. Objetivos	20
3.1 Objetivo general	20
3.2 Objetivos específicos	20
4. Revisión Bibliográfica	22
4.1 Genero <i>Candida</i>	24
4.1.1 Taxonomía de <i>Candida</i>	24
4.1.2 Especies de <i>Candida</i>	25
4.1.3 <i>Candida albicans</i>	25
4.2 Clasificación clínica de la candidiasis oral según la OMS	28
4.3 Tratamiento para la <i>Candida</i>	33
4.3.1 Polienos	34
4.3.2 Azoles	36
4.4 Comportamiento de la <i>C. albicans</i> y <i>C. parapsilosis</i> frente a los antifúngicos	37
4.5 Medicina natural	39

4.5.1 Fitoterapia	39
4.6 Aceite esencial <i>Origanum vulgare</i>	40
4.7 Principios activos del <i>Origanum vulgare</i>	41
4.7.1 Mecanismo de Acción antimicótica de los Principios activos del <i>Origanum vulgare</i>	43
5. Diseño metodológico	46
5.1 Materiales y métodos	51
6. Resultados	54
7. Discusión	66
8. Conclusiones	69
9. Recomendaciones	70
10. Referencias bibliográficas	71

## 1.Introducción

Todas las superficies de las mucosas, como son: la cavidad oral, tracto gastrointestinal y tracto vaginal, se encuentran revestidas por células epiteliales y son colonizadas por microorganismos oportunistas, que pueden ejercer un efecto benéfico en dichos ambientes. Sin embargo, cuando surgen condiciones adversas, estos microorganismos pueden ser altamente patógenos, activando los mecanismos del sistema inmune para prevenir el desarrollo de enfermedades, entre las levaduras de mayor importancia están: la *Candida parapsilosis*, la cual causa infección diseminada en el paciente inmunocomprometido, aunque *Candida albicans* sigue siendo la principal causa de la candidiasis en humanos, la incidencia de infecciones por *C. parapsilosis* ha venido en aumento durante las últimas décadas. Este patógeno puede causar una enfermedad invasiva sin colonizar el huésped antes de la diseminación. (Chauchie, M, Desmet, S. & Lagrou, K, 2017)

Existen al menos tres factores determinantes en infección por hongos: el estado inmune del huésped, el estado de la cavidad oral y la especie fúngica involucrada. Las Infecciones por *Candida* tienen varias formas clínicas basadas en interacciones entre el hospedero y la virulencia del microorganismo, esto va desde una afectación leve hasta una diseminación fatal en pacientes inmunodeprimidos. (Walter, G, Rodrigo de la Parra & Giesen, L, 2011)

Existe un completo arsenal para el tratamiento de las infecciones del género *Candida*. Entre los antifúngicos usados se encuentran los Polienos, Azoles, las Equinocandinas, los análogos de nucleótidos, que se usan de acuerdo con el tipo y lugar de la infección y la sensibilidad de las especies de *Candida*. El antifúngico de elección para las infecciones por *C. albicans* es el Fluconazol, sin embargo, existe una amplia documentación sobre la resistencia intrínseca desarrollada, permitiendo que la frecuencia de aislados de *Candida* en el entorno clínico, vaya en aumento. (Atai, Z, Atai, M, Amini, J & Salehi, N., 2017)

La Anfotericina B (AmB), es altamente conocida por ser un medicamento Gold estándar para la terapia antifúngica sistémica, debido a que es un fármaco activo disponible para tratar la mayoría de la infección fúngica invasiva (IFI) grave, pero tiene poca significancia administrado por vía oral, debido a sus características fisicoquímicas. Su uso por vía parenteral está acompañado por graves efectos secundarios como por ejemplo la compresión del tracto gastrointestinal (obstrucción intestinal), nefrotoxicidad asociada al medicamento. (Liu, M, Chen, M & Yang, Z., 2017)

La toxicidad de este antifúngico está relacionada con la alteración de la permeabilidad de la membrana, que produce un desbalance de electrolitos que ocasionan la muerte celular, principalmente en órganos vitales como el riñón e hígado. (Gil, A, Jauregizar, N, Eraso, E & Quindós, G, 2016)

La incidencia de eventos adversos amerita la búsqueda de un manejo alternativo contra candidiasis. Las plantas son fuente de metabolitos activos, por lo cual poseen diferentes actividades biológicas, que podrían ser sustitutos de las terapias antifúngicas convencionales. Los aceites esenciales derivados de plantas son un agente terapéutico que exhibe diversas actividades farmacológicas incluyendo actividad antifúngica. (Gil, A, Jauregizar, N, Eraso, E & Quindós, G, 2016)

Diversas actividades de aceites esenciales y sus componentes se han mostrado como antibacteriano, antifúngico, antioxidante, antitumoral, analgésica y actividades antioxidantes. Sus propiedades antifúngicas están relacionadas con terpenos que tienen una capacidad de pasar a través de la pared celular de los hongos y localizar entre las cadenas de ácidos grasos de bicapas de lípidos, lo que altera el embalaje de los lípidos y la alteración de la estructura de la membrana celular. (Arias & Eraso, 2011)

El timol y el carvacrol son compuestos fenólicos naturales, considerados como posibles antioxidantes, agentes antifúngicos y antibacteriales, presentes en cantidades significativas en el *Thymus*, *Origanum*, *Satureja*, *Thymbra* y *Lippia*, especies ampliamente utilizadas como especias y herbario. (Acevedo, 2017)

La actividad Antimicótica de diversos componentes de los aceites esenciales, tales como timol, eugenol y carvacrol es bien reconocida y un número de propiedades farmacológicas se acreditan a timol incluyendo efectos antibacterianos y antifúngicos. La principal aplicación terapéutica de timol está en preparaciones orales para suprimir la actividad de bacterias y hongos, y también se emplea como un conservante y un antioxidante. (Correia, Vasconcelos & Vasconcelos, 2014)

## 2. El problema

### 2.1 Planteamiento del problema

La candidiasis es una infección causada por hongos levaduriformes, de diferentes especies de género *Candida*. En el organismo se encuentra una gran variedad de microorganismos como bacterias y hongos, algunos son útiles y otros viven como saprofitos, sin embargo, cuando el ecosistema del organismo o el sistema inmunitario se altera, éstos se desarrollan y provocan enfermedades oportunistas, se instalan principalmente en las superficies de las mucosas de la boca o vagina. (Villavicencio, 2016)

Entre las levaduras del género *Candida*, *C. albicans*, es la especie que comúnmente produce infecciones orales, comprendiendo hasta el 70 % de los aislados, 2 de éstas son cada vez más prevalentes, especialmente en grupos de mayor riesgo. La resistencia de *Candida spp* a diversos antimicóticos actuales representa un reto terapéutico que deja un menor número de posibilidades para el tratamiento de estas infecciones que se caracterizan, a su vez, por una alta morbimortalidad. (Villavicencio, 2016)

La candidiasis oral, es una infección fúngica causada por un sobrecrecimiento del hongo *C. albicans* en boca, a pesar de que habita en la piel y en las mucosas, es posible que el hongo proliferare y produzca la manifestación de signos y síntomas, como placas blancas en la boca, ardor y dolor en las zonas infectadas. (Villavicencio, 2016)

Existen más de 150 especies de este género, pero sólo unas cuantas son patógenas en humanos; entre las que sobresalen, se encuentra *C. albicans* que llega a aislarse en 40-85% de las infecciones. Otras especies frecuentes son: *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis*, *Candida krusei* y *Candida dubliniensis*. (Araiza, 2018)

*C. parapsilosis* es un microorganismo diploide morfológicamente caracterizado por células redondeadas, ovals o alargadas y producción de pseudohifas. Estas últimas se encuentran vinculadas de manera importante a un conjunto específico de aminoácidos, particularmente citrulina, la cual origina cambios importantes en la morfología celular y colonial del microorganismo. *C. parapsilosis* es incapaz de formar hifas verdaderas. Este microorganismo se ha aislado frecuentemente de piel y uñas de las manos de enfermeras y otros profesionales del área de salud, donde forma parte del microbiota comensal humana normal. Recientemente se le ha considerado a *C. parapsilosis* como un importante patógeno emergente, asociado de manera creciente a un amplio espectro clínico de infecciones. (Treviño, 2012)

*C. parapsilosis* generalmente es susceptible a la mayoría de los fármacos antifúngicos, aunque se han reportado infecciones causadas por aislados con susceptibilidad disminuida a Azoles y equinocandinas. Se ha descrito también que existen diferencias entre las especies del complejo en cuanto a susceptibilidad antifúngica y virulencia. (Téllez, 2014)

*C. parapsilosis* es hoy en día un patógeno oportunista emergente y su incidencia creciente está relacionada con la capacidad de producir biofilm. Además, uno de los factores de riesgo patogénicos de *C. parapsilosis* más importantes incluye la capacidad de crecimiento selectivo de los organismos en soluciones de hiperalimentación. (Pereira, 2015).

Hoy en día existen varias opciones de tratamiento frente a *candidiasis*, dentro de los agentes antifúngicos está la nistatina un antifúngico poliénico que ha demostrado ser eficaz frente a *C. albicans* en diversos estudios. Aún no está del todo claro cuál de estos antimicóticos presenta mayores efectos, en base a esto persiste la necesidad de determinar si la nistatina puede ser sin duda el agente de elección para el tratamiento de esta patología o puede ser remplazado por medicamentos alternativos naturales que puedan ofrecer la misma capacidad inhibitoria con

mayores ventajas en cuanto a costo, fabricación, manipulación y menores efectos adversos que los medicamentos comúnmente utilizados. (Fernández, *et al* 2001).

Diversas actividades de aceites esenciales y sus componentes se han mostrado como antibacteriano, antifúngico, antioxidante, antitumoral, analgésica y actividades antioxidantes. Sus propiedades antifúngicas están relacionadas con terpenos que tienen una capacidad de pasar a través de la pared celular de los hongos y localizar entre las cadenas de ácidos grasos de bicapas de lípidos, lo que altera el embalaje de los lípidos y la alteración de la estructura de la membrana celular. (Arias & Eraso, 2011)

El timol es un monoterpeno fenol, componente importante en varias especies de plantas como timo, particularmente *T. vulgaris* y se reconoce por tener un número de propiedades farmacológicas, incluyendo la actividad antimicrobiana contra las bacterias orales y también demostrar actividad antifúngica, que puede implicar efectos sobre la membrana de la célula. (Correia, Vasconcelos & Vasconcelos, 2014)

El timol y el carvacrol son compuestos fenólicos naturales, considerados como posibles antioxidantes, agentes antifúngicos y antibacteriales, presentes en cantidades significativas en diversas hierbas como el *Thymus*, *Origanum*, *Satureja*, *Thymbra* y *Lippia*, especies ampliamente utilizadas como especias y herbario. (Acevedo, 2007)

Carvacrol, eugenol y timol son compuestos naturales que están contenidas en las principales fracciones de aceites esenciales de *Origanum vulgare*, *Syzygium aromaticum*, y *Thymus vulgaris*, respectivamente. Los tres compuestos son terpenoides y tienen actividades antimicrobianas contra una amplia gama de patógenos, incluyendo *Candida* spp. (Morais & Hartz, 2017)

La actividad antimicótica de diversos componentes de los aceites esenciales, tales como timol, eugenol y carvacrol es bien reconocida y un número de propiedades farmacológicas se acreditan a timol incluyendo efectos antibacterianos y antifúngicos. La principal aplicación terapéutica de timol está en preparaciones orales para suprimir la actividad de bacterias y hongos, y también se emplea como un conservante y un antioxidante. (Correia, Vasconcelos & Vasconcelos, 2014)

Con base a lo anteriormente expuesto, se propone una terapia alternativa antimicótica con aceite esencial de *Origanum vulgare* para evitar efectos colaterales de los antimicóticos sintéticos.

## 2.2 Formulación del problema

La resistencia a los antimicóticos por *Candida parapsilosis* y *Candida albicans* representa un reto terapéutico que deja un menor número de posibilidades para el tratamiento de estas infecciones que se caracterizan, a su vez, por una alta morbimortalidad. El aumento de infecciones oportunistas principalmente en pacientes inmunocomprometidos, la aparición de algunas cepas de microorganismos resistentes a los antimicrobianos y antimicóticos usualmente utilizados ha generado el interés en investigaciones dirigidas a los agentes Fitoterapéuticos por las mínimas reacciones farmacológicas que presenta, teniendo incluso mayor potencial farmacológico que los productos de origen sintético. (Villavicencio, 2016)

Existen en la actualidad antimicóticos, derivados de los triazoles, tales como el ketoconazol, fluconazol y miconazol entre otros. En la mayoría de estos fármacos, el mecanismo de acción consiste en la inhibición de la enzima lanosterol 14-a- demetilasa, la cual se encuentra involucrada en la biosíntesis de ergosterol, el componente estructural más abundante en la membrana celular del hongo. Sin embargo, se ha reportado que diversas especies de *Candida* (*C. albicans*, *C. krusei*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*) han desarrollado resistencia a ciertos Azoles, por lo que se requiere

buscar nuevos compuestos que tengan potencial de combatir este problema, sin que genere resistencia o algún otro efecto secundario. (López, *et al.* 2018)

El empleo de los medicamentos antifúngicos fue relativamente nuevo, su uso comenzó apenas hace cinco décadas con la utilización de la anfotericina y en la actualidad han mostrado grandes avances. Por otra parte, los agentes antifúngicos son compuestos químicos que presentan toxicidad en parte por la semejanza entre la célula humana y la célula fúngica siendo ambas eucariotas y con una estructura lipídica similar de la membrana celular, ergosterol para los hongos y colesterol en la humana. (Ambrogio, 2008)

Con la aparición de enfermedades e infecciones resistentes a los medicamentos modernos con los cuales fueron tratadas las enfermedades como antibióticos y antifúngicos convencionales los mismos que a su vez pudieron producir efectos de toxicidad por su uso prolongado, por esta razón ha incrementado el interés por encontrar medicamentos que puedan sustituir los fármacos sintéticos brindando nuevas oportunidades terapéuticas. (Wen et al. 2011).

Se ha determinado que el timol es un compuesto fenólico natural, considerados como antioxidante, antifúngico, antibacterial, analgésico, antiacné, antiespasmódico, desodorante, dermatigénico, expectorante, presentes en cantidades significativas en los aceites esenciales. Al respecto, de la actividad antibacteriana, antifúngica y antiviral, se ha observado una fuerte actividad antibacteriana contra distintas especies pertenecientes a los géneros *Bacillus*, *Enterobacter*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Staphylococcus* y *Streptococcus* (Duke & Azeredo 2010).

Por otra parte, se destaca el efecto antimicótico sobre distintas especies pertenecientes al género *Candida* desintegrando la membrana externa de las levaduras, permitiendo la salida de los constituyentes químicos esenciales para su metabolismo, (Brum & Palou 2010).

Científicamente se ha evidenciado que los antimicóticos presentan efectos colaterales, por lo que se plantea el siguiente interrogante ¿Cuál es el efecto antimicótico de los principios activos del *Origanum vulgare* sobre *Candida albicans* y *Candida parapsilosis*?

### 3. Objetivos

#### 3.1 Objetivo general

Determinar, mediante una revisión narrativa de la literatura el efecto antimicótico de los principios activos del *Origanum vulgare* sobre *Candida albicans* y *Candida parapsilosis*.

#### 3.2 Objetivos específicos

Identificar los efectos de los principios activos del aceite esencial de *Origanum vulgare*, frente a los factores de virulencia de *Candida albicans* y *Candida parapsilosis* según revisión narrativa de la literatura.

Determinar el principio activo del aceite esencial *Origanum vulgare* que tenga mayor efectividad antimicótica sobre *Candida albicans* y *Candida parapsilosis* según revisión narrativa de la literatura

Determinar los factores de virulencia de *Candida albicans* y *Candida parapsilosis* según revisión narrativa de la literatura.

## Justificación

La resistencia de la *Candida parapsilosis* y *Candida albicans* a diversos antimicóticos actuales existentes representa un reto terapéutico que deja un menor número de posibilidades para el tratamiento de estas infecciones que se caracterizan, a su vez, por una alta morbimortalidad. El aumento de infecciones oportunistas principalmente en pacientes inmunocomprometidos, la aparición de algunas cepas de microorganismos resistentes a los antimicrobianos y antimicóticos usualmente utilizados ha generado el interés en investigaciones dirigidas a los agentes fitoterapéuticos por las mínimas reacciones farmacológicas que presenta, teniendo incluso mayor potencial farmacológico que los productos de origen sintético. (Villavicencio, 2016)

Además de las condiciones mencionadas en líneas anteriores se debe tener en cuenta los efectos colaterales que producen los antimicóticos de origen sintético como son: dolor de estómago, pérdida del apetito, sensación de mareo, dolor de cabeza y diarrea. (Aragon 2004)

Por tal razón se hace la propuesta de experimentar la efectividad del aceite esencial quimiotipados como *Origanum Vulgare* para el manejo de candidiasis. En la literatura se ha evidenciado la efectividad de estos aceites esenciales en *C. albicans*, y la efectividad antifúngica contra *C. parapsilosis*, sin producir efectos colaterales

El principal problema para resolver es evitar los efectos colaterales en el tratamiento con antimicóticos sintéticos de las infecciones producidas por la *C. parapsilosis* y *C. albicans*. se propone una terapia alternativa aceite esencial *de Origanum vulgare* es de origen natural y no va, a producir efectos colaterales.

#### 4. Revisión bibliográfica

La candidiasis es una infección producida por diferentes especies de *Candida*, que pueden generar enfermedades oportunistas superficiales y sistémicas en todo el mundo. En los últimos años se ha aumentado la incidencia de candidiasis. El aumento de la importancia clínica de las micosis, además de la aparición de presentaciones más graves, conduce al desarrollo de nuevos procedimientos y tratamientos de diagnóstico. (Brum, Meinerz and Xavier, 2010)

La candidiasis es causada por especies de género *Candida* que pueden producir un amplio espectro de infecciones humanas. *C. parapsilosis* es una de las levaduras más comunes relativas a la candidiasis invasiva. es el más común del género *Candida*, con frecuencia aislada de individuos con sistemas inmunes dañados y de las unidades pediátricas. Recientemente, la incidencia de candidiasis invasiva, producida por *C. parapsilosis* ha sido aumentado debido a la alta afinidad de *C. parapsilosis* por dispositivos intravasculares. (Kordbacheh and Mirhendi 2016)

En Brasil, los estudios epidemiológicos sobre candidemia, mostraron que las especies de *Candida* no *albicans* representan el 65,7% (*Candida parapsilosis* 24,1%, *Candida tropicalis* 15,3% y *Candida glabrata* 10,2%) y para *Candida albicans* 34,3%. La resistencia a fluconazol se limitó a *Candida krusei* y *Candida glabrata*, Todas fueron susceptibles a anidulafungina y anfotericina B. En el resto de América Latina las especies de *Candida* que producen candidemia se distribuyen de la siguiente manera: *Candida albicans* 50%, *Candida tropicalis* 20% y *Candida parapsilosis* 16%. (Zurita, 2018)

La incidencia de *C. parapsilosis* ha aumentado considerablemente en los últimos 30 años, Siendo la principal causa de la candidemia en algunos centros médicos de Europa, Asia y América Latina. (Yamamoto & Espindola, 2019)

*C. parapsilosis* es la segunda especie más común aislada en diferentes tipos de candidiasis. La frecuencia es de 15,5% en América del Norte, en Europa el 23,4% y el 16,3% en América Latina. (Borges & Cristina, 2019)

En un estudio realizado por Villalobos en 2016 la especie *C. parapsilosis* fue la causa más frecuente de candidemia, lo que no parece deberse a un brote aislado. Este comportamiento sugiere que se trata de un problema de salud endémico y difiere de la mayoría de los reportes de la literatura científica, donde *C. albicans* es la especie más frecuente y *C. parapsilosis* ocupa el segundo o tercer lugar con una frecuencia que oscila entre 10 y 25%. En América Latina, alcanza a 18-25%, pero sin sobrepasar a *C. albicans*. (Villalobos et al., 2016)

La incidencia de candidemia por *C. parapsilosis* ha crecido progresivamente y estudios recientes la ubican como la tercera causa más frecuente. En América Latina, *C. albicans* es responsable de 40 a 50% de los episodios, *C. parapsilosis* y *C. tropicalis* contribuyen cada una con 20 a 25% de los casos, la participación de *C. glabrata* y *C. krusei* es baja. (Sandoval and Somogyi, 2016)

De las especies de *Candida*, *C. albicans* predomina en candidiasis genital, oral y cutánea (>90%). La especie predominante sigue siendo *C. albicans*, pero en los últimos años se ha producido un importante cambio epidemiológico en la etiología de la candidiasis invasora: la presencia de las otras especies diferentes a *C. albicans*, que representan el 35% y el 55% de los aislamientos clínicos (7,8). En Latinoamérica *C. albicans* se presenta en una frecuencia del 34,3%, seguida de *C. parapsilosis* (21%) y *C. tropicalis* (17%); a diferencia a lo observado en Norte América y Europa, para esta región *C. glabrata* tiene una frecuencia menor al 6%, además con el incremento de especies poco frecuentes a nivel mundial como son *C. guilliermondii* (3%) y *C. rugosa* (5%), se han considerado estas dos especies como patógenos emergentes en Latinoamérica.

#### 4.1 Género *Candida*

*Candida* es un hongo que inofensivamente habita nichos de diversas partes del cuerpo humano, incluyendo la cavidad oral, pero en ocasiones puede causar infecciones superficiales o contribuir al empeoramiento de enfermedades sistémicas. (Correia, Vasconcelos & Vasconcelos, 2014)

*Candida* es una causa importante de infecciones del torrente sanguíneo y el principal agente de infección fúngica invasiva en pacientes hospitalizados. *C. parapsilosis* posee varias características distintas, tales como su capacidad para desarrollar biopelículas en dispositivos intravasculares, de alta afinidad para la nutrición parenteral, y una baja susceptibilidad intrínseca a equinocandinas. La *C. parapsilosis* es el segundo agente más causante de infecciones producidas por hongos, se caracteriza por una mortalidad significativa a los 30 días, mientras que una eliminación temprana se asocia con una menor mortalidad significativa, el tipo de terapia antifúngica primaria no influye en el resultado. (Barchiesi & Orsetti, 2019)

El género *Candida* incluye un grupo de levaduras que hacen parte de la microbiota normal humana del tracto digestivo, piel y vagina, dentro del cual varias especies emergen como patógenos oportunistas involucrados en infecciones superficiales y sistémicas, que comprenden candidiasis orofaríngea, ocular, cutánea, genital, esofágica, gastrointestinal, mucocutánea crónica y diseminada, especialmente en pacientes con inmunosupresión asociada a trasplante de órganos, quimioterapia, síndrome de inmunodeficiencia adquirida o edad avanzada, así como en pacientes diabéticos, o que reciben terapia antibiótica de amplio espectro. (Suárez and Llanos, 2016)

##### 4.1.1 Taxonomía de *Candida*

La taxonomía de las especies de *Candida*, está determinada por su morfología, características bioquímicas y moleculares. El género *Candida*, incluye cientos de especies de las cuales, más de

40 han sido aisladas de muestras humanas, particularmente en pacientes inmunocomprometidos. Aunque *C. albicans* sigue siendo la especie patógena, más importante del género, *Candida* no *albicans* (*C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata*), son oportunistas y pueden afectar significativamente al hospedero. (Bagan, C, Aguirre, J & Peñarrocha, 2002)

#### **4.1.2 Especies de *Candida***

Las especies de género *Candida* son conocidos como patógenos oportunistas que pueden causar diversas infecciones que van desde la candidiasis oral y la esofagitis a infecciones del torrente sanguíneo adquiridas en el hospital. (Sahal & Bilkay, 2018)

La especie de *Candida* predominante varía según la edad del paciente y la zona geográfica en que habite; *C. albicans* es la especie más frecuente en todas las regiones. En EE. UU y Europa le siguen en orden de frecuencia: *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis* y *Candida tropicalis*, mientras que en América Latina y España la segunda especie predominante es *Candida parapsilosis*. (Álvarez, Echavarria & Santuario, 2017)

#### **4.1.3 *Candida albicans***

*C. albicans* es una levadura comensal que reside en las membranas mucosas de las cavidades oral y vaginal, así como en el tracto gastrointestinal de los humanos. Normalmente es inofensiva en el hospedero sano, pero su patogenicidad se dispara en el hospedero inmunocomprometido. Aunque la invasión inicial depende de los mecanismos inmunes del hospedero, *C. albicans* posee características intrínsecas que promueven su habilidad de causar enfermedad. (Panizo, M, & Reviákina, V,2001)

*C. albicans*, es la especie que comúnmente produce infecciones orales, comprendiendo hasta el 70 % de los aislados, éstas son cada vez más prevalentes, especialmente en grupos de mayor riesgo. (Villavicencio, 2016).

La *C. albicans* crece como levadura, hace parte de la flora normal del aparato gastrointestinal, la mucosa oral y vagina, así como también de la piel perioral de pacientes sanos. la *C. albicans* vive en equilibrio con otros microorganismos del cuerpo humano, coexistiendo como comensal, pero cuando este balance se pierde se torna patógenos causando compromisos mucocutáneos. (Villanueva & arenas 2007)

Pueden causar infecciones superficiales en la piel hasta infecciones sistémicas que pongan en riesgo la vida del paciente. (Mayer *et al*, 2012)

*C. albicans* es capaz de invadir tejidos y evadir la fagocitosis, lo cual, denota un arsenal amplio de factores de virulencia, que se manifiestan en infecciones a en tejidos profundos. Entre esos factores se citan proteinasas, esterasas, proteasas aspárticas secretoras, la capacidad de adherencia a las superficies de las células de hospedero, la producción de tubo germinativo y fosfolipasas. Esta última enzima es capaz de catalizar la hidrólisis de fosfolípidos, el mayor componente de las membranas celulares, lo que facilita su penetración a la célula por lo que hay una fuerte correlación entre la presencia de esta enzima y el potencial de patogenicidad de *C. albicans*. La actividad de la fosfolipasa se pone de manifiesto inoculando el hongo en un medio de cultivo rico en fosfolípidos, como lo es un medio enriquecido con yema de huevo; en el cual la hidrólisis de los fosfolípidos se detecta por la formación de un halo de precipitación alrededor de las colonias de *Candida*. (Williason 2008).

Además de su facilidad para crecer y multiplicarse, el mayor factor de virulencia de este hongo ha sido la capacidad para adherirse tanto a células del hospedador como a otros microorganismos incluso a materiales inertes, además, mencionó que la adherencia fue por características propias de la pared celular y a la formación pseudohifas, sin embargo, estas levaduras presentan una característica, la rapidez con que pueden variar su morfología que le da características de agresividad, además, presentó la propiedad de tigmotropismo demostrado por Sherwod. (Negroni, 2009)

El reconocimiento *C. albicans* de receptores celulares en el hospedero por *C. albicans* es esencial para su supervivencia. La evolución de este microorganismo de comensal a patógeno es el resultado de su habilidad para colonizar células epiteliales en la mucosa y seleccionar adicionalmente otros atributos que promuevan su invasión. es capaz de adoptar diversas formas que indudablemente constituyen un mecanismo de adaptación a su ambiente y la forma micelial es considerada más virulenta que la fase levaduriforme. (Panizo, M, & Reviákina, V,2001)

La candidiasis oral es la enfermedad infecciosa ocasionada por el crecimiento de las colonias de *Cándida* y la penetración de estas en los tejidos orales cuando las barreras físicas y las defensas del huésped se encuentran alteradas. Es una infección frecuente de la cavidad oral de los adultos de edad avanzada. Aunque la incidencia real se desconoce. (Rey et al., 2015).

La candidiasis oral fue más frecuente en poblaciones geriátricas por la presencia de alteraciones generales y otros factores de índole local como: Xerostomía, mala higiene, prótesis en mal estado, así como también lesiones físicos o químicos. (Bascones, 2004)

En la boca las causas locales como las prótesis y la higiene bucal deficiente desempeñan un papel importante en la aparición de la infección micótica. De la misma manera influyeron las dietas

abundantes en “carbohidratos, hiposalivación, avitaminosis, tabaquismo, traumatismos” entre otros. (Negroni, 2009)

#### 4.2 Clasificación clínica de la candidiasis oral según la OMS

**Candidiasis pseudomembranosa:** es la forma de la candidiasis más conocida y se distingue por la existencia de placa blanco-amarillentas. Cuando son raspadas se separan con facilidad dejando una zona eritematosa, ulcerada en circunstancias dolorosas para el paciente. Estas lesiones se encuentran en mucosa de carrillos, cantos laterales de orofaringe y lengua.

**Candidiasis eritematosa:** erróneamente atrófica presenta una superficie rojiza bordes indefinidos, no hay asistencia de placa blanda, se encuentra con frecuencia dorso de lengua y paladar, puede ser asintomática.

**Candidiasis hiperplásica:** también conocida como leucoplasia, presenta placas o pápulas blancas no se desprenden con el raspaje, comúnmente aparece en mucosa de carrillos cerca de las áreas retrocomisurales y la lengua.

**Queilitis angular:** enrojecimiento agudo en las comisuras labiales normalmente bilateral, presenta fisuras y grietas y posteriormente costras. Puede estar vinculada a deficiencia nutricionales, xerostomías y prótesis dentales. (Bellón *et al.*, 2004).

#### ***Candida parapsilosis***

*C. parapsilosis* es un microorganismo diploide morfológicamente caracterizado por células redondeadas, ovals o alargadas y producción de pseudohifas. Éstas últimas se encuentran vinculadas de manera importante a un conjunto específico de aminoácidos, particularmente citrulina, la cual origina cambios importantes en la morfología celular y colonial del microorganismo. *C. Parapsilosis* es incapaz de formar hifas verdaderas. Este microorganismo se

ha aislado frecuentemente de piel y uñas de las manos de enfermeras y otros profesionales del área de salud, de donde forma parte del microbiota comensal humana normal. Recientemente se le ha considerado a *C. parapsilosis* como un importante patógeno emergente, asociado de manera creciente a un amplio espectro clínico de infecciones. (Treviño, 2012)

*C. parapsilosis* es hoy en día un patógeno oportunista emergente y su incidencia creciente está relacionada con la capacidad de producir biofilm. Además, uno de los factores de riesgo patogénicos de *C. parapsilosis* más importantes incluye la capacidad de crecimiento selectivo de los organismos en soluciones de hiperalimentación. (Pereira, 2015)

*C. parapsilosis* se encuentra ampliamente distribuida en la naturaleza, y la sangre es su medio más común de propagación. Hay muchos otros factores que favorecen la infección por *C. parapsilosis*, incluyendo la implantación de catéteres (97%), administración de antibióticos de amplio espectro (91%), nutrición parenteral total (54%), cirugía abdominal (46%), uso de glucocorticoides (38%), tumores (27%), trasplante de órganos (16%), granulocitos (12%), y anterior colonización de *Candida* (11%). (Wang & Zhang, 2019)

*C. parapsilosis* es la causa más común para la aparición de candidemia, es un importante patógeno humano que se ha visto aumentado en importancia y prevalencia en las últimas dos décadas, causa la enfermedad invasiva por *Candida* en pacientes con alto riesgo de infección grave, especialmente en pacientes de UCI. *C. parapsilosis* está vinculado a ser de origen exógeno, tal como las manos de los profesionales de la salud, o siendo parte de la flora normal de la piel humana, lo que parece estar introducido directamente en el torrente sanguíneo.

*C. parapsilosis* es la segunda especie más comúnmente aislada de pacientes con candidemia. Las altas tasas de candidemia debido a *C. parapsilosis* puede ser atribuidas, también, a transmisión

nosocomial. Las infecciones por *C. parapsilosis* son más frecuentes en pacientes con nutrición parenteral. (Sun & Chen, 2019)

La prevalencia de fungemia debido a este hongo ha cambiado con los años y se ha informado con frecuencia en infecciones del torrente sanguíneo, especialmente en los recién nacidos con catéter. Las razones de la creciente incidencia de candidemia por *C. parapsilosis* no son completamente conocidos, aunque los catéteres y la nutrición parenteral han sido conocidos como factores de riesgo específicos. (Kordbacheh and Mirhendi 2016)

*C. parapsilosis* es una de las principales especies con capacidad para la formación de biopelículas sobre materiales inertes. La adhesión es el primer paso hacia la colonización e invasión de células huésped durante el proceso infeccioso. (Borges & Cristina, 2019), es capaz de sobrevivir en un microambiente carente de nutrientes y con una temperatura ambiental determinada, Además, estos microorganismos poseen una baja replicación, así como una pobre respuesta inmunológica ocasionada por el aislamiento inmunológico de un biofilm y la deficiente inmunidad celular corneal, explican la escasa respuesta inflamatoria y el curso subagudo o crónico de esta patología. (Rodríguez & Tenorio, 2018)

La presencia de *C. parapsilosis* en las manos de los trabajadores de la salud puede contribuir a la transmisión horizontal de este organismo, causando la enfermedad invasiva en pacientes sin evidencia previa de colonización. Además, la capacidad de *C. parapsilosis* para formar biopelícula se ha asociado con la colonización de los dispositivos médicos, ayudando a que permanezca viable durante al menos 4 semanas en las superficies de sanitarios de plástico, lo que facilita la aparición de brotes nosocomiales. (Yamamoto & Espindola, 2019)

*C. parapsilosis* es el hongo más común aislado de la mano del hombre, y dada su capacidad de transferir horizontalmente, puede contaminar los dispositivos médicos con facilidad, *C. parapsilosis* puede conducir a la candidemia exógena debido a la contaminación de dispositivos, también es capaz de formar biopelículas sobre otra superficie tales los como implantes. Sobre la base de nuevos conceptos taxonómicos la especie predominante aisladas a partir de muestras clínicas es la *C. parapsilosis*. (Kordbacheh and Mirhendi 2016).

*C. parapsilosis* entre sus factores de virulencia se incluyen las adhesinas, la conversión morfológica del microorganismo de la fase levaduriforme a la fase filamentosa, la secreción de enzimas como proteasas y fosfolipasas y la inmunomodulación de los mecanismos de defensa del hospedero. Los datos indican que la puerta de entrada más importante al torrente sanguíneo de *C. parapsilosis* es la presencia de un catéter venoso central (CVC), pues se estableció una fuerte asociación entre ambos, observación que coincide con lo publicado por otros investigadores. Lo anterior se explica, al menos parcialmente, por la capacidad de esta especie de adherirse a los materiales sintéticos y formar una placa de crecimiento (biopelícula) en los catéteres venosos centrales. Adicionalmente, la composición de las soluciones de nutrición parenteral que se infunden por los catéteres venosos centrales favorece el crecimiento de esta especie y en consecuencia, facilita su invasión sanguínea. (Villalobos et al., 2016)

En pacientes con dispositivos del sistema nervioso central, la adhesión a una lista de control que consta de higiene de las manos y preparación de la piel apropiada antes de la inserción, el uso de barreras estériles (guantes estériles, bata estéril, gorra, máscara, y grandes paños estériles), y la adhesión a la política de mantenimiento puede reducir significativamente las tasas de infección. El uso de “paquetes” de práctica también puede ser valiosa en el desarrollo de protocolos estandarizados eficaces en la reducción de las tasas de infección. (Bhalla & Sarao, 2018)

La causa más común de la infección por *Candida* es la implantación accidental del hongo durante el tratamiento de un trauma, como inyecciones intraarticulares, cirugía, implantación de prótesis, propagación de la infección en las zonas adyacentes, y la inmunosupresión tal como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) infectados por personas con el uso de drogas intravenosas. (Wang & Zhang, 2019)

Los casos detectados de queratitis por *C. parapsilosis* son excepcionales. Sin embargo, aparecen en pacientes con córnea comprometida y con tratamiento a largo plazo con corticoides. Aunque este patógeno es menos virulento que *C. albicans*, el pronóstico es malo y los períodos de cicatrización son largos. (Rodríguez & Tenorio, 2018)

*C. parapsilosis* fue considerada anteriormente como una cepa no patógena hasta 1940 cuando se identificó como el agente causante de un caso mortal de endocarditis en un usuario de drogas por vía intravenosa. Algunos de los factores predisponentes comunes para *C. parapsilosis* son las válvulas protésicas (57,4%), el uso de drogas IV (ADVP; 20%), nutrición IV parenteral (6,9%), cirugía abdominal (6,9%), inmunosupresión (6,4%), el tratamiento con antibióticos de amplio espectro (5,6%) y la enfermedad valvular anterior (4,8%). (Jain & Guan, 2018)

*C. parapsilosis* tiene alta adhesión a biomateriales debido a la facilidad con la que se adhiere a diversos tipos de superficies tales como plástico, vidrio, catéteres venosos centrales, catéteres urinarios y otros dispositivos utilizados en situaciones donde hay una necesidad de un acceso prolongado o permanente. (Borges & Cristina, 2019)

La fuente de la mayoría de los casos de fungemia por *C. parapsilosis* es un catéter vascular y estos comúnmente progresan en pacientes que habían recibido anteriormente tratamiento antifúngico, por lo tanto, la administración de los agentes antifúngicos se debe combinar con la eliminación rápida del catéter para obtener una respuesta aceptable al antifúngico. (Kordbacheh and Mirhendi 2016)

#### **4.3 Tratamiento para la *Candida***

En las últimas décadas ha aumentado la frecuencia de infecciones micóticas particularmente en pacientes receptores de trasplantes, aquellos en los que se ha realizado tratamientos quirúrgicos invasivos, inmunocomprometidos, con cáncer, hospitalizados por períodos relativamente largos, aquellos que han recibido una terapia extrema con antimicrobianos de amplio espectro, entre otros. (Espinoza,2009)

Para las micosis superficiales son utilizados los antifúngicos tópicos, que resultan eficaces para detener la progresión de la enfermedad, afectando la sensibilidad de algunas especies, que han sido señaladas como agentes etiológicos de dicha infección. (Gil, A, Jauregizar, N, Eraso, E & Quindós, G, 2016)

El uso de fármacos antimicóticos cada vez es más frecuente, llegando a ser utilizados por la aparición de infecciones oportunistas o infecciones causadas por hongos durante una determinada antibioticoterapia, que no suele ser pronosticado ni deseado por el profesional. Estos fármacos pueden tener una acción fungicida que produce la destrucción en forma directa a los hongos o pueden tener una acción fungistática la cual inhibirá su actividad vital, impidiendo el desarrollo y crecimiento de estos para luego ser destruidos por las defensas del organismo, la aplicación de un

fármaco fungicida o fungistático dependerá de la dosificación, la superficie a tratar y el tipo de la infección micótica. (Huanca & Surco 2012)

Los antifúngicos se pueden clasificar de acuerdo con su estructura química en polienos azoles alilamidas, pirimidinas y otros. Dentro del grupo de los polienos encontramos la anfotericina B, nistatina y natamicina, estos antimicóticos alteran la permeabilidad de la membrana lo que permite una pérdida de proteínas, glúcidos y cationes. En el grupo de los Azoles se encuentran Imidazoles: miconazol, ketoconazol. Triazoles: itraconazol, fluconazol, voriconazol, econazol, clotrimazol, estos antimicóticos actúan en el grupo de las alilamidas están la terbinafina, naftilina, actúan inhibiendo la enzima escualeno epoxidasa y disminuye la concentración de ergosterol. (Samaniego, 2009)

Por último, encontramos el grupo de las pirimidinas actúan como antimetabolitos la más conocida es la flucitosina que inhibe el crecimiento y producción de los hongos. (Allevato, Negroni & Galimberte 2007)

#### **4.3.1 Polienos**

Dentro de este grupo han sido encontrados la anfotericina B y la nistatina, antifúngicos que fueron usados específicamente para el tratamiento candidiasis oral cuyo principal agente patógeno es la especie *C. albicans* actuando además sobre otras especies de *Candida*. (Echeverría, 2009)

En su estructura son moléculas anfipáticas esto quiere decir que exhibieron funciones opuestas debido a que están formadas por un grupo hidrofílico e hidrofóbico, su nombre deriva de la presencia de cuatro enlaces covalentes para la nistatina y de siete enlaces para la anfotericina B. (Samaniego, 2009)

Su principal mecanismo de acción fue inhibir los procesos de permeabilidad y transporte de las membranas celulares produciendo pérdida de potasio intracelular, además presentaron mayor afinidad por la membrana de los hongos y algunos protozoos que la de los mamíferos y bacterias lo que puede deberse a una mayor predisposición por el esterol presente en la membrana micótica. (Rang, 2004)

Estos fármacos se unen al ergosterol de la membrana Plasmática del hongo dando lugar a la formación de poros. Dentro de los factores colaterales de la Anfotericina B ocasiona fiebre, escalofríos, hipotensión y tromboflebitis hasta en un 70% de los enfermos. Los efectos relacionados con la infusión pueden minimizarse con la administración de antihistamínicos, corticoides y paracetamol. La toxicidad renal limita la dosis total de anfotericina B convencional que puede utilizarse, ya que no deben superarse 5–10 g, pues el daño renal haría peligrar la vida del paciente. Las formulaciones lipídicas, en especial la liposomal, reducen la toxicidad renal, aunque no están exentas de ella. No obstante, la toxicidad es de menor intensidad que con la convencional y no parecen tener una dosis total limitante. (Samaniego, 2010)

Los últimos estudios denotan que 3 mg/kg/día de la formulación liposomal causa nefrotoxicidad en un 14% de los enfermos, hipocalcemia en un 19% y anormalidades hepáticas en un 18%. (Cornely *et.al* 2007)

La nistatina es un antibiótico poliénico que presenta un mecanismo de acción similar al de la anfotericina B, fue aislado del *Streptomyces noursei* en “1950”, en principio fue denominado fungicida y fue una mezcla química de sustancias desarrolladas y refinadas por Squibb Research Laboratories cambiando su denominación a nistatina, prácticamente no absorbió por las mucosas del cuerpo o la piel, su uso se limita a micosis de aparato digestivo. Mientras que (Espinoza, 2009)

afirmó que la nistatina ha sido un medicamento muy tóxico por lo que no se usa a nivel sistémico solo su uso se debe hacer en piel y mucosa mostrando eficacia en la zona afectada. (Rang, 2004)

Mediante su mecanismo de acción se fija al ergosterol de la membrana celular del hongo permitiendo que aumente su permeabilidad y produciendo a la vez la pérdida de elementos celulares. (Espinoza, 2009)

Según informes registrados en la FDA, los principales efectos adversos de la nistatina se encuentra náuseas, diarreas, pirexia, disnea, vomito, fatiga, astenia y cefalea.

#### **4.3.2 Azoles**

El principio activo de miconazol es una sustancia perteneciente al grupo de los derivados imidazólicos, entre las que se encuentran el ketoconazol, clotrimazol, terconazol, estos fármacos tienen propiedades antifúngicas, estando indicado en el tratamiento local de infecciones de la piel y mucosas (oral, vaginal) causadas por hongos, especialmente *C. albicans* y dermatofitos, así como en infecciones mixtas en las que existe participación de estos hongos patógenos. (Arangon, 2004)

La acción principal del miconazol es la inhibición de la biosíntesis de ergosterol fúngico, inhibiendo a la enzima 14-alfa-lanosterol desmetilasa asociada al citocromo P-450 fúngico, que media la desmetilación del 14 alfa-lanosterol, produciéndose la acumulación de 14 alfa-metil esteroides en la membrana fúngica. La acumulación del 14 alfa-metil esteroides altera la composición de los componentes lipídicos de la membrana, causando necrosis celular fúngica. Entre los efectos colaterales encontramos boca seca, náuseas, molestias en la boca, vómitos, regurgitación; percepción alterada del gusto, que son reversibles al suspender el fármaco. (Arangon 2004)

Uno de los antifúngicos más utilizados para tratar *Candida spp.* El fluconazol (FLC), fármaco de elección para el tratamiento de consolidación y mantenimiento debido a su eficacia.

En un estudio se evaluó la efectividad del fluconazol en cepas de *C. parapsilosis*, aisladas de muestras clínicas de pacientes de cuidados intensivos en un hospital de tercer nivel. Los resultados mostraron que 21 cepas de *C. parapsilosis* tuvo resistencia al fluconazol, de las 28 analizadas. (Casulari, L & Gomes, C, 2016)

Su mecanismo de acción actúa inhibiéndola síntesis del ergosterol, excelente penetración en el sistema nervioso central y los efectos tóxicos menores. Debido a la larga duración existe la suposición de que los microorganismos como *Candida* se puedan volver resistentes a este medicamento, provocar efectos colaterales como son dolor de cabeza, mareos, diarrea, dolor de estómago, acidez estomacal y cambios en la capacidad para percibir los sabores de los alimentos, por lo tanto, se han realizado varios estudios in vitro, para comprobar la actividad antifúngica. (Perozo, Calvo, A & Pineda, L, 2011)

Cuando se administran estos fármacos se deben monitorizar, para que estos fármacos no produzcan toxicidad y efectos colaterales como son: náuseas, anomalías endocrinológicas, alteraciones de las pruebas hepáticas que es uno de los efectos más frecuentes, diarrea, dolor abdominal, prurito, dermatitis (Musyka et al,2013).

#### **4.4 Comportamiento de la *C. albicans* y *C. parapsilosis* frente a los antifúngicos**

*C. parapsilosis* generalmente es susceptible a la mayoría de los fármacos antifúngicos, aunque se han reportado infecciones causadas por aislados con susceptibilidad disminuida a Azoles y equinocandinas. Se ha descrito también que existen diferencias entre las especies del complejo en cuanto a susceptibilidad antifúngica y virulencia. (Téllez, 2014)

En el estudio de vigilancia de resistencia (ARTEMIS) (1997-2005), se observó el incremento de resistencia al fluconazol: *Candida albicans* (0,8% a 1,5%); *Candida tropicalis* (3% a 6,6%); *Candida parapsilosis* (2,0% a 4,2%); *Candida lusitanae* (1,6% a 6,6%) y *Candida kefyr* (0 % a 5,7%). La resistencia informada al fluconazol en especies de *Candida albicans* es cercana al 3%, y los reportes acerca esta resistencia, tienen variaciones regionales y locales muy notorias. (Zurita, 2018)

Aunque en comparación con otras especies de *Candida*, existe poca información sobre resistencia antifúngica de *C. parapsilosis*, evidencias han indicado que esta levadura patógena es propensa para el desarrollo de resistencia a los medicamentos y la frecuencia de tales resistencias pueden variar según la región geográfica. Agentes antifúngicos impiden infecciones causadas por *Candida* en pacientes de alto riesgo, pero el aumento en el uso de antifúngicos también podría tener cambios en las especies que causan infecciones. Las manos de los trabajadores de la salud pueden ser la principal fuente ambiental que en los brotes nosocomiales de *C. parapsilosis*. (Kordbacheh and Mirhendi 2016).

El uso de medicinas alternativas como las plantas medicinales y los suplementos dietarios ha sido una práctica tradicional que no ha caído en desuso, se estima que 80% de la población mundial depende de remedios herbolarios tradicionales y que al menos 35 000 especies vegetales presentan potencial para uso medicinal (Annan et al., 2007).

La gran diversidad vegetal ha favorecido el aprovechamiento de las plantas con fines medicinales desde épocas prehistóricas. Este patrimonio cultural se ha transmitido de generación en generación, de manera que algunas costumbres subsisten y son ejercidas de manera cotidiana, tanto en áreas rurales como urbanas. (García, et al., 2012)

Estas prácticas médicas permanecen vigentes debido a que, entre otras cosas, los tratamientos tradicionales están basados en la enfermedad como es concebida dentro de su cultura, por lo que es pertinente percibir el tratamiento tradicional como un aspecto integrado en ella. También se ha comprobado que algunas plantas que se utilizan con fines medicinales tienen principios activos que se emplean para la elaboración de fármacos comerciales. (García, et al., 2012)

#### **4.5 Medicina natural**

La medicina natural ha sido descrita como una ciencia que abarca el uso terapéutico de las sustancias y elementos naturales del entorno del ser humano, así como de la aplicación de los procesos naturales, para fomentar la capacidad curativa del propio organismo. (Jiménez. 2007)

Según la OMS afirma que la medicina tradicional conlleva una acumulación de conocimientos en cuanto a usos, técnicas y procesos con materiales de origen natural, así como también de las creencias y experiencias de diferentes culturas, con el fin no solo de tratar sino de prevenir y diagnosticar enfermedades tanto físicas como mentales. (OMS 2002)

##### **4.5.1 Fitoterapia**

La Fitoterapia ha sido considerada como una ciencia que estudia el uso de los productos de origen vegetal con un el fin de prevenir, mitigar o tratar los estados patológicos del ser humano. (Cañigüeral & Dellacassa .2003)

Se realizó la implementación de la elaboración de medicamentos con productos de origen natural, que serían una nueva alternativa contra microorganismos, que actualmente se presentaban como resistentes a fármacos producidos con materiales sintéticos, siendo esta una nueva alternativa para la terapéutica de varias patologías. (Castro et al., 2013)

La OMS mencionó que cerca del '80%' de la población mundial usa extractos vegetales u otros compuestos activos, como los aceites naturales y extractos vegetales para cuidados primarios de salud, que aquejan a la población. (Aguilera. 2010)

Se han realizado diversos estudios en los cuales han evaluado las propiedades curativas presentadas por diferentes plantas medicinales entre ellas hierba luisa, tomillo, orégano entre otras aplicadas de diversas formas y en distintas preparaciones tanto en estudios *in vitro* como *in vivo* mostraron una efectiva actividad inhibitoria sobre diversos microorganismos. (Rojas, Solís y Palacios, 2010)

#### **4.6 Aceite esencial *Origanum vulgare***

*Origanum vulgare* es una hierba que se ha utilizado como agente saborizante de alimentos en muchos países. Tiene una fuerte actividad antiséptica y antimicrobiana debido a la presencia de carvacrol y timol, ambos compuestos fenólicos que inhiben directamente la germinación y la formación de hifas en *Candida*. (Bhat Shenoy & Shetty, 2019)

El orégano es una planta aromática originaria de Asia, muy utilizado en la actividad culinaria, cosmética y farmacéutica, contiene aceites esenciales, cuyos metabolitos secundarios como carvacrol y timol, tienen altos niveles de actividad antimicrobiana y antimicótica, siendo el timol el más activo. La composición química de los aceites esenciales y sus propiedades, están sujetos a variaciones debido a factores como el quimiotipo y el genotipo de la planta, por lo que es necesario su estudio para su correcta aplicación terapéutica. (Villavicencio, 2016)

Plantas aromáticas han sido ampliamente utilizadas en la medicina popular. Se sabe que la mayoría de sus propiedades se deben a sus aceites volátiles. Los aceites esenciales de muchas plantas se saben que poseen actividad antifúngica. (Pinto, Salgueiro & Palmeira, 2006)

En los seres humanos, las actividades antifúngicas de *O. vulgare* han sido estudiados frente a *Candida* aislada de fuentes de diversas condiciones sistémicas. (Bhat et al., 2019)

#### 4.7 Principios activos del *Origanum vulgare*

Las investigaciones que involucran sustancias obtenidas de plantas, especialmente de miembros de la familia Lamiaceae como *Origanum vulgare*, son prometedoras. Varias especies del género *Origanum* tienen carvacrol y timol (monoterpenos fenólicos) entre sus constituyentes principales; estos están acompañados por otros compuestos tales como  $\rho$ -cimeno, -pinpinolene, -terpinene,  $\alpha$ -terpineol, linalool, 4-terpinol, germacrene-D y  $\alpha$ -pinene, que están presentes en concentraciones más bajas y también muestran actividad antimicrobiana. (Brum, Meinerz and Xavier, 2010)

El transanetol, carvacrol, estragol y timol son componentes típicos de aceites esenciales aislados de muchas especies vegetales aromáticas. Estas sustancias se usan principalmente como saborizantes, aromatizantes y conservantes en nutrición, medicina y en las industrias de alimentos, bebidas alcohólicas, farmacéutica; además, se emplean para la elaboración de perfumes, jabones y detergentes. Estos compuestos y los aceites que los contienen presentan una variedad de actividades biológicas, desde antiinflamatoria, antibacteriana, antifúngica, insecticida, anestésica, hasta antioxidante. (Muñoz, Kouznetsov & Stashenko, 2009)

El timol y el carvacrol son compuestos fenólicos naturales, considerados como posibles antioxidantes, agentes antifúngicos y antibacteriales, presentes en cantidades significativas en diversas hierbas como el *Thymus*, *Origanum*, *Satureja*, *Thymbra* y *Lippia*, especies ampliamente utilizadas como especias y herbario. (Acevedo, 2007)

Carvacrol, eugenol y timol son compuestos naturales que están contenidas en las principales fracciones de aceites esenciales de *Origanum vulgare*, *Syzygium aromaticum*, y *Thymus vulgaris*, respectivamente. Los tres compuestos son terpenoides y tienen actividades antimicrobianas contra una amplia gama de patógenos, incluyendo *Candida* spp. (Morais & Hartz, 2017)

Varias publicaciones informaron de la actividad antifúngica de algunos componentes fenólicos de aceites esenciales tales como timol y carvacrol, cresoles, isopropilos naturales, carvacrol (5-isopropil-2-metilfenol), y timol (2-isopropil-5-metilfenol) son los componentes principales de orégano (*Origanum* spp.) y tomillo (timo spp.) aceites esenciales. (Ochoa, Navarro & Vera, 2018)

El timol es un monoterpeno fenol, componente importante en varias especies de plantas como timo, particularmente *T. vulgaris* y se reconoce por tener un número de propiedades farmacológicas, incluyendo la actividad antimicrobiana contra las bacterias orales y también demostrar actividad antifúngica, que puede implicar efectos sobre la membrana de la célula. (Correia, Vasconcelos & Vasconcelos, 2014)

El timol es un monoterpeno cíclico natural encontrado en aceites esenciales de algunas especies de plantas del género *Thymus*, *Origanum*, *Lippia* y otros utilizados para fines medicinales, aromáticos y de condimento. Como productos del metabolismo secundario de las plantas, su producción es menor con relación a la producción de biomasa. En la actualidad, el timol se utiliza como biocida con diferentes tecnologías de aplicación: encapsuladas en nanoesferas para aplicaciones cosméticas, vapores para postcosecha, tratamiento de frutos del género *Prunus*, polvo para controlar ácaros en la apicultura. También se utiliza como herramienta en bioquímica para estudiar los mecanismos enzimáticos de la contracción muscular y la síntesis, como punto de partida para otras moléculas como L-mentol. (Delgado and Grande, 2016)

El timol provoca desnaturalización de las proteínas y el daño a las membranas celulares, lo que resulta por la fuga de los componentes intracelulares. (Morais & Hartz, 2017)

Timol también se ha utilizado con éxito para estudios *in vitro* frente a hongos patógenos, incluyendo la *C. albicans*, y también puede ser probado en la supresión de hongos en superficies de resina acrílica que imitan la superficie interior de las prótesis dentales, para ser evaluado como una sustancia para la limpieza de dispositivos protésicos. (Vasconcelos et al., 2014)

El Carvacrol es el componente activo primario que brinda una propiedad antifúngica extraído de la planta *O. vulgare* y que inhibe la *Candida*. (Balaji, et al., 2019)

#### **4.7.1 Mecanismo de Acción antimicótica de los Principios activos del *Origanum vulgare***

Se realizó una investigación bibliográfica para determinar cuál es el mecanismo de acción del aceite esencial de orégano frente a los microorganismos. Entre las sustancias presentes en el aceite esencial de orégano se encuentran diversos compuestos fenólicos como es el timol y carvacrol, que poseen actividad antimicótica y antibacteriana. Aunque no es factible decir que su actividad antimicrobiana puede ser atribuida a solo un mecanismo específico, existen puntos claves donde estos compuestos hacen efecto, daño a la membrana citoplasmática, daño a la pared celular, daño a las proteínas, coagulación del citoplasma, filtración del contenido celular. (García, G, & Palou, G, 2008)

En cuanto al carvacrol, este se halla entre 60 - 70% en el orégano y en un 45% en el tomillo, en cuanto a su mecanismo de acción, este es el responsable de desintegrar la membrana externa de las paredes de los microorganismos, en este caso de la levadura, incrementando así la permeabilidad de la membrana citoplasmática, provocando la salida de proteínas. (García, G, & Palou, G, 2008)

En cambio, el timol, se encuentra en un 50% en el aceite esencial de tomillo y *Origanum vulgare*. En cuanto a su mecanismo de acción el timol es capaz de desintegrar la membrana externa de las levaduras, permitiendo la salida de los constituyentes químicos esenciales para su metabolismo, es importante mencionar que la acción del timol es dependiente de factores como el tipo de microorganismo, el pH del medio y la temperatura de incubación. (García, G, & Palou, G, 2008)

El timol y el carvacrol inhiben la biosíntesis de ergosterol que por consiguiente afecta a la integridad de la membrana celular. Estas modificaciones celulares afectan la morfología, como la falta de esporulación, la pérdida de pigmentación irregular en desarrollo de conidióforos e hifas. (Ochoa, Navarro & Vera, 2018)

La actividad antimicótica de diversos componentes de los aceites esenciales, tales como timol, eugenol y carvacrol es bien reconocida y un número de propiedades farmacológicas se acreditan a timol incluyendo efectos antibacterianos y antifúngicos. La principal aplicación terapéutica de timol está en preparaciones orales para suprimir la actividad de bacterias y hongos, y también se emplea como un conservante y un antioxidante. (Correia, Vasconcelos & Vasconcelos, 2014)

Muchas diversas actividades de aceites esenciales y sus componentes se han mostrado como antibacteriano, antifúngico, antioxidante, antitumoral, analgésica y actividades antioxidantes. Sus propiedades antifúngicas están relacionadas con terpenos que tienen una capacidad de pasar a través de la pared celular de los hongos y localizar entre las cadenas de ácidos grasos de bicapas de lípidos, lo que altera el embalaje de los lípidos y la alteración de la estructura de la membrana celular. (Arias & Eraso, 2011)

Los cambios en la permeabilidad y degradación con fluidez causan en la pared celular de la membrana una disminución de la adhesión en la que albergan superficies y efectos variables tales

como la interrupción de la membrana en el citoplasma, la coagulación del citoplasma y lisis de las células. Los compuestos, tales como carvacrol y geraniol, que contiene oxígeno se consideran con frecuencia como los principales responsables de este efecto. En algunos compuestos, tales como carvacrol y timol, los mecanismos de acción parecen estar relacionados con la inhibición de la biosíntesis de ergosterol. (Arias & Eraso, 2011)

Este aceite es un potencial antioxidante y biocida, y son interesantes sus múltiples usos. Adicionalmente, diferentes estudios han evidenciado la potente actividad antifúngica, antimutagénica, anticancerígena, antiviral, antioxidante, antidiabética y antiinflamatoria de estos monoterpenos como lo son el timol y el carvacrol. (Tellez and Nolazco, 2017)

Los aceites esenciales de *Origanum vulgare*, *Satureja montana*, *Mentha piperita*, *Cinnamomum verum*, *Cymbopogon flexuosus* mostraron actividad inhibitoria máxima (Concentración mínima inhibitoria: 500 ppm) después de 7 días. De acuerdo con los resultados del examen de los componentes puros,  $\beta$ -felandreno demostró ser el componente más interesante entre los hidrocarburos cíclicos monoterpénicos, ya que mostró fuerte actividad (Concentración mínima inhibitoria: 50 ppm). El más activo de los fenoles fue carvacrol (Concentración mínima inhibitoria 100 ppm. (Villavicencio, 2016)

La Concentración mínima inhibitoria (CMI) y Concentración mínima fungicida (CMF) de los agentes antifúngicos (miconazol y timol) se determinaron por ensayos de micro dilución en microplacas. El inóculo se estandarizó por lectura de la absorbancia para que coincida con la escala de McFarland 0,5 (106 ufc / ml). Los agentes antifúngicos se prepararon de modo que se obtuvieron diferentes concentraciones que variaban de 15 mg/ml a 400 mg/ml. (Correia, & Vasconcelos, 2014)

## 5. Diseño metodológico

### Tipo de investigación

Se realizó una revisión narrativa de la literatura por medio de la utilización de fuentes de información bibliográfica.

### Fuente de información y estrategia de búsqueda

Se definió como bases de datos para búsqueda: PubMed, Scielo, EMBASE, Researchgate, Science Direct, SINABI y Google Academic en el cual se empleó para la búsqueda las palabras clave candidiasis, *Candida*, *Candida albicans*, *Candida parapsilosis*, antimicóticos, aceites esenciales, *Origanum vulgare*, timol y literatura referente a efecto antimicótico de los principios activos del *Origanum vulgare* sobre *Candida albicans* y *Candida parapsilosis*.

### Compilación de artículos que cumplen con criterios de inclusión

**Tabla 1.** Principios activos del aceite esencial de *O. vulgare*, frente a los factores de virulencia de *C. albicans* y *C. parapsilosis*.

TIPO DE ACEITE	AUTOR (ES) AÑO	OBJETIVO
<i>Origanum vulgare</i> (orégano)	Bhat., 2018	Identificar los efectos de los principios activos de aceite esenciales
<i>Origanum vulgare</i> (orégano)	Plaus., 2001	Determinar la actividad antimicrobiana en el aceite esencial (Carvacrol) del <i>O. vulgare</i> .
<i>Thymus</i> (tomillo), <i>Origanum</i> , (oréganos) <i>Satureja</i> , <i>Thymbra</i> (cimarrón de castilla y rastrero) <i>Lippia</i> , (mejorana)	Acevedo., 2007	Determinar la composición química de extractos de seis especies vegetales (tomillo, oréganos comunes, cimarrón de castilla, rastrero y mejorana).
<i>Origanum vulgare</i> (orégano)	Brum., 2010	evaluar la actividad in vitro del aceite esencial extraído de <i>Origanum vulgare</i> frente a dieciséis aislados de especies de <i>Candida</i>
<i>Origanum vulgare</i> (orégano)	Franco., 2017	Evaluar la actividad antifúngica de antisépticos sintéticos y compuestos naturales contra <i>Candida dubliniensis</i> antes y después de la exposición in vitro a fluconazol

<i>Origanum vulgare</i> (orégano)	Téllez., 2017	caracterizar los perfiles químicos y fisicoquímicos del aceite esencial de <i>Origanum vulgare</i> spp.
<i>Origanum vulgare</i> (orégano)	Adams., 2011	examinar in vitro las propiedades anti-levaduras del aceite esencial de orégano (OEO) contra cuatro levaduras patógenas humanas.
<i>Origanum vulgare</i> (orégano)	Villavicencio., 2017	Evaluar el efecto antimicótico in vitro de aceite esencial de <i>Origanum vulgare</i> , sobre cepa de <i>Candida albicans</i> ATCC 10231
<i>Origanum vulgare</i> (orégano) <i>Cinnamomum zeylanicum</i> (canela)	Cruz. 2018	Evaluar la efectividad antifúngica in vitro individual y su asociación de los aceites esenciales <i>Origanum vulgare</i> (orégano) y <i>Cinnamomum zeylanicum</i> (canela) a diferentes concentraciones sobre <i>Candida albicans</i> .
<i>Origanum vulgare</i> (orégano)	Arcila., 2004	Evaluar las propiedades, composición y actividad biológica de sus componentes
<i>Origanum vulgare</i> (orégano)	Pradebon., 2017	evaluar la actividad anti-enzimática del aceite esencial de <i>Origanum vulgare</i> (orégano) contra 15 cepas de <i>Candida albicans</i>

Fuente propia

**Tabla 2.** Principio activo del aceite esencial *Origanum vulgare* que tenga mayor efectividad antimicótica sobre *C. albicans* y *C. parapsilosis*.

Método de estudio	Autor/Año	Principios activos
Se evaluaron ocho derivados terpénicos (carvacrol, farnesol, geraniol, linalol, mentol, mentona, terpinen-4-ol y $\alpha$ -z y fluconazol frente a 38 aislados de <i>Candida</i> . de usuarios de dentaduras postizas y 10 cepas de <i>Candida</i> de colección mediante el método de microdilución en caldo CLSI M27-A3. Casi todos los compuestos probados mostraron actividad antifúngica con rangos de CMI de 0.03-0.25% .	Arias., 2011	El carvacrol, Posee efecto inhibitorio sobre Genero <i>Candida</i> .
Microscopía óptica y SEM revelaron la disgregación y la forma deformada de las células del biofilm de <i>C. albicans</i> y	Jafri., 2020	El timol, inhibe y erradica las biopelículas solo y en combinación con fármacos antifúngicos contra <i>Candida spp</i>
Microscopía electrónica de barrido, mostrando que el timol afecta la envoltura de <i>C. albicans</i> planctónico.	Braga., 2007	El timol, interfiere con las formas filamentosas de <i>C.albicans</i> y su viabilidad.
Se utilizó una técnica de microdilución en caldo (CLSI) y la concentración de inóculo se ajustó a $5 \times 10^6$ UFC ml. El aceite esencial se obtuvo por hidrodestilación en un aparato Clevenger y se analizó	Brum., 2020	Efectos de los terpenos del <i>Origanum vulgare</i> frente a las cepas de <i>Candida</i> .

mediante cromatografía de gases. La susceptibilidad se expresó como Concentración Inhibitoria Mínima (MIC) y Concentración Fungicida Mínima (MFC). Todos los aislamientos probados <i>in vitro</i> fueron sensibles al aceite esencial de <i>Origanum vulgare</i> .		
Método de Kirby Bauer (difusión en disco) y la determinación de la concentración mínima inhibitoria (CMI). Para la evaluación, se expuso a <i>C. albicans</i> a cuatro concentraciones del extracto de aceite de orégano 25% 50% 75% 100%	Quintanilla., 2016	El timol, mentol y eucaliptol presentan actividad antimicrobiana variable.
La actividad antimicótica del timol se determinó en función al diámetro de halo de inhibición y los criterios de susceptibilidad del método de Duraffoourd, llevado a cabo según la técnica de difusión en agar con una muestra de 25 cajas Petri inoculadas con <i>Candida albicans</i> ATCC®10231, cada una con 3 discos de papel filtro embebidos en soluciones de timol al 0,1 %, 0,5 % y 1 %, al igual que en gluconato de clorhexidina al 0,12	Ayala., 2019	El timol en concentraciones de 0,1, 0,5 y 1 % presenta efecto inhibitorio sobre cepas de <i>C. albicans</i> .
El método propuesto consiste en un sistema HPLC con detector de Fluorescencia, fase móvil isocrática de acetonitrilo y agua (ACN): H <sub>2</sub> O (50:50), para el timol y 0,002 - 0,005 mg/L para el carvacrol, con una recuperación de 98,68 % y 90,95 %, respectivamente.	Téllez., 2014	El carvacrol y timol poseen efectos inhibitorios sobre especies <i>Candida</i> .
nsayo del radical DPPH y ABTS) de los recubrimientos. De manera específica, la concentración mayor del aceite (36.1 mg/mL) en los recubrimientos formulados tuvo el mayor incremento del contenido de carvacrol, inactivación de DPPH y ABTS, siendo 2.6, 2.9 y 3.3 veces mayor que los recubrimientos adicionados con 15.7 mg/mL	Silva <i>et al.</i> , 2011	El timol posee actividad <i>in vitro</i> contra levaduras patógenas y hongos filamentosos.
Fuente propia		

**Tabla 3.** Determinar los factores de virulencia de *Candida albicans* y *Candida parapsilosis*.

Resultados de inhibición	Autor/año	Factor de virulencia
Estudiaron 66 cepas de <i>candida</i> . todas las cepas de <i>Candida</i> produjeron tubo germinativo, micelio sumergido y crecieron a 37°C, solo dos fueron sensibles a la cicloheximida y el 79% produjeron clamidosporas	Salas 2000	Tubo germinativo, Clamidosporas, Fosfolipasas

Candida albicans y los dermatofitos cuentan con una serie de atributos que les otorgan virulencia. Estos factores actúan de manera secuencial otorgándoles la capacidad de adherirse al epitelio queratinizado y luego poder degradar la queratina.	Rodríguez., 2012	Enzimas hidrolíticas.
Estudios realizados "in vitro", revelo que las hifas de <i>C. albicans</i> tienen la propiedad de sensibilidad por contacto o tigmotropismo. En cortes histopatológicos de tejidos infectados por esta especie, lo más frecuentemente observado es que las hifas se encuentren distribuidas al azar. Sin embargo, algunas veces en la capa de queratina del epitelio bucal, las hifas están distribuidas en patrones bien sea a lo largo o perpendiculares al estrato de queratinocitos.	Pardi ., 2002	Adhesinas.
Se estudiaron 114 cepas de Candida, el porcentaje de aislamientos que produjo cantidades perceptibles de proteinasa fue 74,56%; los aislamientos productores de fosfolipasa fueron el 44,73%.	Mohan ., 2008	Proteinasa, Fosfolipasa.
Estudiaron 93 cepas de <i>candida</i> para evaluar la actividad de la fosfolipasa dando como resultados que la actividad de fosfolipasa 35 cepas de <i>Candida albicans</i> , 1 de <i>Candida dubliniensis</i> , 6 de <i>Candida krusei</i> , 14 de <i>Candida tropicalis</i> y 4 de <i>Candida parapsilosis</i> mostraron índice (Pz) menor a 0,69; El resto de las cepas no presentaron actividad enzimática	Puigdoménech ., 2012	Fosfolipasa.
Se evaluó la actividad de las lipasas en cepas patogénicas de especies Candida aisladas de pacientes con lesiones bucales: líquenes atípicos, lesiones malignas (carcinoma bucal de células escamosas), candidiasis crónica y de mucosa sana. Cabe destacar que los aislados de cáncer bucal mostraron una mayor actividad lipasa, comparada con los aislados de otras lesiones bucales, indicando un mayor potencial patogénico	Castillo., (2019).	Lipasa.
la principal enzima proteolítica expresada por <i>C. albicans</i> es SAP2, que está regulada por un mecanismo de retroalimentación positiva donde los péptidos resultantes de su acción inducen su síntesis. En cambio, los genes de SAP1 y SAP3 se expresan diferencialmente durante el cambio de fenotipo en ciertas cepas,24 mientras que la expresión de SAP8 está regulada por la temperatura.	Castrillón., 2005	Proteinasas extracelulares, Aspartil proteinasas secretadas.
Las Cepas de <i>Candida</i> mostraron factores implicados directamente en la adherencia existiendo variabilidad en el grado de expresión Un 52,9% de las cepas presentaron niveles medio-altos de hidrofobicidad de la superficie celular (HSC). El 35,3% de las cepas tenían valores altos de adherencia a plástico.	Blanco., 2010	Hidrofobicidad de la superficie celular (HSC)

Se estudiaron 250 cepas de Candida en paciente inmunosuprimidos Las cepas de los pacientes inmunodeprimidos y con candidiasis oral presentaron una mayor actividad proteolítica que las de los sujetos sanos. Encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de candidiasis-sanos, candidiasis-VIH y diabéticos-sanos	Hernández., 2013	Proteinasa.
Se estudiaron 114 cepas de Candida en niños. el porcentaje de adhesión de <i>C. albicans</i> encontrado estuvo comprendido entre el 5% y el 38.5%, encontrándose un promedio de adherencia del 11.88%	Hernández., 2010	Adhesina.
Se evalúa la habilidad de <i>C. albicans</i> de unirse al iC3b mediante un receptor, la adherencia de la levadura a las células epiteliales y endoteliales. Las células epiteliales y endoteliales que poseen una secuencia RGD sobre su superficie pueden ser reconocidas por esta adhesina, y esta unión es especie específica para el género Candida.	Panizo., 2001	Adhesina.
Compararon el perfil de transcripción de <i>C. parapsilosis</i> y <i>C. albicans</i> . Este análisis sugirió que los procesos compartidos entre las dos especies son predominantemente metabólicos, y que Cph2 y Bcr1 son los principales reguladores de biopelículas en <i>C. parapsilosis</i> .	Holland., 2014	Proteinasa, Fosfolipasa.
Las proteínas <i>Sapp</i> de <i>C. parapsilosis</i> no afectaron la formación de pseudohifas y biopelículas. Sin embargo, <i>Sapp1p</i> y <i>Sapp2p</i> juegan un papel en la adhesión a las células epiteliales y en el daño de las células del huésped y podrían promover la supervivencia dentro de los macrófagos	Singh., 2019	La virulencia de la especie <i>C. parapsilosis</i> SAPP genes SAPP1, SAPP2 y SAPP3a
Varios estudios iniciales documentaron una correlación entre los niveles de secreción de SAP y la virulencia de diferentes cepas, pero los datos más recientes sobre la expresión diferencial de genes de SAP en modelos <i>in vivo</i>	Bernardis.,2001	Adhesina, Proteinasa
La patogenicidad de Candida y es producida por una familia de 10 aspartil proteinasas secretadas (proteínas Sap). (I) correlación entre la producción de savia <i>in vitro</i> y Candida virulencia, (II) degradación de proteínas humanas y análisis estructural para determinar la especificidad del sustrato Sap, (III) asociación de la producción de Sap con otros procesos de virulencia de <i>C. albicans</i> , (IV) Producción de proteína de Sap y respuestas inmunes de Sap en infecciones animales y humanas, (V) Expresión del gen SAP durante infecciones por Candida, (VI) modulación de <i>C. albicans</i> virulencia por inhibidores de aspartil proteinasa, y (VII) el uso de mutantes	Naglik.,2003	Proteasa, Proteinasa.

---

interrumpidos por SAP para analizar la virulencia de *C. albicans*.

---

*C. albicans* produjeron tanto proteasa como fosfolipasa. El 53,06% de los aislamientos de *Candida* no *albicans* fueron capaces de producir proteasa y el 4,08% fosfolipasa. La mayoría de los aislamientos de *C. parapsilosis* (15/16) produjeron proteasa, mientras que el 40% de los aislamientos de *C. ciferri* (2/5) fueron productores de fosfolipasa.

---

Ramos., 2015

Proteasa,  
Fosfolipasa.

---

Fuente propia

## **Criterios de inclusión y exclusión**

### **Criterios de inclusión**

Artículos publicados entre los años 2000 a 2020, idioma español e inglés

Estudios que analicen la actividad o efectos de los principios activos carvacrol, timol.

### **Criterios de exclusión**

Trabajos de grado de pregrado

Artículos que no sean indexados

Artículos que presenten texto incompleto.

Artículos que no tengan el rigor científico.

Artículos de los cuales no se puedan obtener datos sobre el efecto inhibitorio de *Origanum vulgare* sobre *Candida parapsilosis* y *Candida albicans*.

## **5.1 Materiales y métodos**

Métodos de compilación y análisis de información bibliográfica organizadas en tabla en Word.

**Tabla 4.** *Artículos que cumplen criterios de inclusión.*

<b>Autor(es) Año</b>	<b>Objetivo</b>

**Tabla 5.** *Porcentaje de los principios activos del Origanum vulgare.*

Autor(es) Año	Compuesto	Porcentaje

**Tabla 6.** *efectividad antifúngica Origanum vulgare y Cinnamomum zeylanicum sobre Candida albicans.*

Sustancia	Concentración	Sensibilidad

**Tabla 7.** *Factores de virulencia de la Candida albicans y Candida parapsilosis.*

Patógenos	factores de virulencia	Autores

**Tabla 8.** *Función de lo factores de virulencia de la Candida albicans y Candida parapsilosis.*

Autores Año	Factores de virulencia	Función

**Análisis estadístico**

La investigación de tipo revisión bibliográfica narrativa consistió en analizar publicaciones científicas y presentar de forma lógica los resultados y las discusiones de los diferentes estudios relacionados al tema de interés, en este sentido, se presentó los resultados de la revisión bibliográficas mediante tablas.

## 6. Resultados

Este estudio consistió en una revisión bibliográfica en la cual se evaluaron y analizaron 80 artículos, de esos 80 artículos se eligieron 45 artículos científicos, que cumplieran con los criterios de inclusión y exclusión, publicados a partir del año 2000 al 2020 en revistas indexadas.

### Principales compuestos químicos de *Origanum vulgare*

De acuerdo con los diferentes autores los principales compuestos químicos de aceite esencial de *Origanum vulgare* obtenidos por destilación de arrastre y cromatografía de gases encontrado en la literatura son: terpineno, careno, terpineol, *p* cimeno, carvacrol y timol siendo estos dos ultimo los principales compuestos químicos mayoritarios Sin embargo, como citó Acevedo 2013 y otros autores estos compuestos pueden variar dependiendo del lugar donde ha sido cultivado, recolectado y del método de extracción del aceite esencial. **Tabla 9.**

<b>Tabla 9. Principales compuestos químicos del <i>Origanum vulgare</i></b>		
<b>AUTORES</b>	<b>COMPUESTO</b>	<b>PORCENTAJE</b>
<b>Cromatografía de gases</b>		
Bhat et al., 2018	Timol	14.71 %
	Terpineol	11.56 %
	Terpineno	9.04 %
	Carvacrol	0.88 %
Plaus et al., 2001	Terpineol	2.76 %
	Carvacrol	7.72 %
	Timol	2.07 %
Tellez et al.,2017	Timol	18.80 %
	Terpineno	11.77 %
	Careno	6.53%
	Terpineol	4.08 %
	m cimeno	3.27 %
	Carvacrol	2.24 %
Villavicencio et al.,2017	Timol	20.17 %
	Carvacrol	56.8 %

<b>Destilación por arrastre</b>		
Acevedo	Carvacrol	62.0 %
	P cimeno	7.5 %
	Terpineno	9.5 %
	Timol	67.5%
Brum et al., 2010	Timol	8.42 %
	Carvacrol	9.44 %
	Terpineno	4.86 %
Arcila et al., 2004	Carvacrol	0.1- 56.6%
	Timol	7.9 - 53.6%

Fuente propia.

### **Efectos de los principios activos del aceite esencial de *Origanum vulgare*, frente a los factores de virulencia de *Candida albicans* y *Candida parapsilosis*.**

Braga et al., 2007 su investigación la realizó con el timol, el componente principal del aceite de *Origanum vulgare*, para investigar si el timol puede interferir con las formas filamentosas de *C. albicans* y su viabilidad mediante microscopía electrónica de barrido. Mostrando que el timol afecta la envoltura de *C. albicans* planctónico. Los cambios en la permeabilidad y en la fluidez de la membrana provocan la degradación de la pared celular, una disminución de la adherencia a las superficies del huésped y efectos variables como la rotura de la membrana del citoplasma, la fuga de contenido celular, la coagulación del citoplasma y la lisis celular.

Bhat et al., 2018, realizaron estudios en pacientes con estomatitis protésica donde realizaron un ensayo enzimático para probar las propiedades anti-enzimáticas de la fosfolipasa frente al aceite esencial de *Origanum vulgare*. El análisis estadístico mostró que se encontraron interacciones estadísticamente significativas entre los factores tiempo y concentración de cepas. Sin embargo, cuanto mayor es el tiempo de incubación del aceite esencial, hay una reducción relativamente moderada en su anti-enzimático. actividad. ( $P \leq 0,001$ ). Así, el aceite esencial de orégano al 1%,

5% y 10% presentó reducciones significativas en la producción de la enzima fosfolipasa producida por *C. albicans*.

Jafri et al., 2020, su estudio se realizó con cuatro aislamientos clínicos de *Candida* de dos cepas de *C. albicans* y dos cepas de *C. tropicalis*. Se investigó la actividad antibiofilm contra las cepas formadoras de biopelículas fuertes de *C. albicans* y *C. tropicalis* en sub-MIC *in vitro*. Además, se determinó la combinación de aceites con fármacos antifúngicos (fluconazol y anfotericina B) para explorar la interacción sinérgica contra las cepas de *C. albicans* y *C. tropicalis*. Los estudios de microscopía óptica y SEM revelaron la disgregación y la forma deformada de las células del biofilm de *C. albicans* y la formación reducida de hifas en las células del biofilm *C. tropicalis* en sub-MIC de timol. También mostraron sinergia con fluconazol contra el modo de crecimiento planctónico y biofilm de *C. albicans* y *C. tropicalis*. Sin embargo, la sinergia con anfotericina B es claramente evidente solo en las células planctónicas de *Candida*. El timol solo o en combinación con fármacos antifúngicos pueden actuar como un agente antibiótico prometedor contra las cepas de la especie *Candida* resistentes a los fármacos y se necesitan más estudios *in vivo* para sinergizar su eficacia terapéutica

**Determinar el principio activo que tenga mayor efectividad antimicótica sobre *C. albicans* y *C. parapsilosis*.**

Souza et al., 2018. Realizaron un estudio de laboratorio para evaluar la actividad antifúngica. La caracterización de la Concentración Mínima Inhibitoria (CIM) del aceite esencial de timol la realizaron mediante la técnica de microdilución, en la que utilizaron una placa que contiene 96 pozos, determinaron que la Concentración Mínima Inhibitoria (CMI) de timol y carvacrol para *C. albicans* fue de 40 mg / mL y para *Candida krusei* no presentó actividad antifúngica. Mientras que la Concentración Mínima Inhibitoria (CMI) de nistatina fue de 0,03 mg/ml para ambas especies

con timol y carvacrol. Deduciendo que el timol presentó actividad antifúngica satisfactoria frente a los patógenos estudiados, pero el carvacrol no presentó actividad antifúngica.

Según Ayala et al., 2019 Plantearon un estudio experimental con una muestra constituida por en gluconato de clorhexidina al 0,12 % y nistatina en suspensión 30 cajas Petri que contienen el inóculo de *C. albicans* cada una con 3 discos de papel filtro embebidos en soluciones de timol al 0,1 %, 0,5 % y 1 %, al igual que. Estos autores por lo que el análisis cualitativo realizado, según la escala de medición de Duraffoourd, determinó que la *C. albicans* a las 48 horas de incubación, se mostró muy sensible al timol en concentración del 1 %, con una media del halo de inhibición de 17,60 mm, seguido de las soluciones del timol al 0,5 %, y 0,1 %, con similar valor para el gluconato de clorhexidina al 0,12 % de 13,60 mm, 11,50 mm y 11,00 mm respectivamente; finalmente la nistatina con un valor de 8,90 mm, demostrando sensibilidad nula. Demostrando así las concentraciones de timol al 0,5 y 1 % mostraron efecto inhibitorio superior a las sustancias empleadas como control.

Quintanilla 2016 en su estudio preparó el extracto de aceite de orégano, carvacrol, al 0,1 % *in vitro*, empleando el método de Kirby Bauer (difusión en disco) y la determinación de la concentración mínima inhibitoria (CMI). Para la evaluación, se expuso a *C. albicans* a cuatro concentraciones del extracto de aceite de orégano 25% 50% 75% 100%; asimismo, se consideró un grupo control con fluconazol y otro con inóculo microbiano (solución salina), para luego realizar diez repeticiones en cada caso. Se determinó que existe diferencia estadísticamente significativa entre el efecto antifúngico de las diferentes concentraciones de extracto de aceite de orégano sobre el crecimiento de *C. albicans* ( $P < 0.05$ ) y fue sensible a las cuatro concentraciones al comparar los halos de inhibición según la escala de Duraffoourd. La CMI para la acción

antifúngica fue de 100 %, (1000 mg/ml). Concluyendo que el carvacrol, como extracto de aceite de orégano, sí tiene efecto inhibitorio *in vitro* contra *C. albicans*.

Cruz et al.,2018, en su investigación utilizaron 135 placas Petri inoculadas de cepas de *C. albicans* para evaluar la efectividad antifúngica *in vitro* y la asociación de los aceites esenciales *Origanum vulgare* (orégano) y *Cinnamomum zeylanicum* (canela) a diferentes concentraciones sobre *C. albicans*. Obtuvo como resultados una efectividad antifúngica *in vitro* del aceite esencial *Origanum vulgare* (orégano) al 50%, 75%, 100%, el aceite esencial *Cinnamomum zeylanicum* (canela) al 20%, 50%, 75%, 100%. **Tabla 10.**

**Tabla 10.** efectividad antifúngica *Origanum vulgare* y *Cinnamomum zeylanicum* sobre *Candida albicans*

Sustancia	Concentración	Sensibilidad
<i>Origanum vulgare</i>	50%	+
	75%	++
	100%	+++
<i>Cinnamomum zeylanicum</i>	20%	+
	50%	++
	75%	+++
	100%	+++

Fuente propia

### Factores de virulencia de *Candida albicans* y *Candida parapsilosis*.

La patogénesis producida por la *C. albicans* y *C. parapsilosis* se basa en los factores de virulencia del organismo, principalmente su adherencia a las células del hospedero, su capacidad de producir biopelículas y la secreción de ciertas enzimas hidrolíticas, según la literatura se ha señalado la capacidad de *C. parapsilosis* para la producción de pseudohifas (cambio fenotípico) como otro importante factor de virulencia de este organismo. **Tabla 11.**

<b>Tabla 11.</b> factores de virulencia de la <i>Candida albicans</i> y <i>Candida parapsilosis</i>		
<b>Patógenos</b>	<b>Factores de virulencia</b>	<b>Autores</b>
<i>Candida albicans</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Actividad enzimática</li> </ul>	Hernández., 2013 Ramos.,2015 Holland.,2014 Mohán., 2008
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Adherencia</li> </ul>	Hernández et al., 2010
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tubo germinativo</li> </ul>	Salas.,2000
	<ul style="list-style-type: none"> <li>formación de biopelículas</li> </ul>	Sing.,2019
<i>Candida parapsilosis</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Adherencia</li> <li>Hidrofobicidad de la adherencia epitelial</li> </ul>	Blanco., 2010 Hernández., 2010
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Formación de biopelícula</li> </ul>	Singh et al., 2019
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Secreción de enzimas</li> <li>Proteínas aspárticas</li> <li>Fosfolipasa</li> <li>Esterasa</li> </ul>	Puigdomenec., 2012 Mohán et al., (2008) Ramos et al., 2015 Hernández et al., 2013 Holland et al., 2014
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Formación de pseudohifas</li> </ul>	Singh et al., 2019

Fuente propia

Salas et al., 2000 Realizaron un estudio con 66 cepas aisladas de muestras clínicas (piel, uñas, mucosa oral, pulmonares, sangre y orina), en agar glucosado de Sabouraud a cada una le evaluaron el perfil bioquímico, también la producción de tubo germinativo a las 3 horas, clamidosporas por las técnicas de Dalmau, sensibilidad a la cicloheximida y la actividad de fosfolipasa la evaluaron mediante el índice de actividad descrito por Willianson. La técnica consistió en cultivar la cepa en Agar Glucosado de Sabouraud conteniendo NaCl 1 M y CaCl<sub>2</sub> 0,005 M, al cual después de pasar por la autoclave se le agregó un 2% de yema de huevo. Como resultados todas las cepas de *Candida* produjeron tubo germinativo, micelio sumergido y crecieron a 37°C, solo dos fueron sensibles a la cicloheximida y el 79% produjeron clamidosporas. La actividad de fosfolipasa fue alta o intermedia 43 y 21% respectivamente. Las cepas provenientes de piel y anexos tuvieron poca actividad de fosfolipasa, en tanto que las de sitios internos tuvieron alta actividad, lo que demuestra que esta enzima puede favorecer la penetración del hongo. (Véase tabla 11)

Según Puigdomenec et al., 2012 en estudios realizados analizaron 93 cepas de *Candida* provenientes de pacientes: 48 de *Candida albicans*, 16 de *Candida parapsilosis*, 7 de *Candida krusei*, 5 de *Candida dubliniensis*, y 17 de *Candida tropicalis*, identificadas por métodos de rutina. La detección de actividad de la fosfolipasa la evaluaron mediante el cultivo en placas de agar Sabouraud y agar Extracto de Malta suplementados 8% con yema de huevo, cultivo a 37°C durante cinco días. Luego determinaron el índice Pz que es la relación entre el diámetro de la colonia más halo de precipitación. Dando como resultado que la actividad de fosfolipasa 35 cepas de *Candida albicans*, 1 de *Candida dubliniensis*, 6 de *Candida krusei*, 14 de *Candida tropicalis* y 4 de *Candida parapsilosis* mostraron índice (Pz) menor a 0,69; por otro lado 5 cepas de *Candida albicans*, 1 de *Candida dubliniensis*, 2 de *Candida tropicalis*, 1 de *Candida parapsilosis*, arrojaron Pz entre 0,7-

0,8, mientras que 5 cepas de *Candida albicans*, 1 cepa de *Candida dubliniensis* y 1 de *Candida parapsilosis*, Pz entre 0,81-0,9. El resto de las cepas no presentaron actividad enzimática.

Blanco et al., 2010 en su estudio determinaron la hidrofobicidad de la superficie celular (HSC) de las cepas utilizando el método (MATH), test de adhesión microbiana a hidrocarburos. El estudio de adherencia al plástico se llevó a cabo en placas de microtitulación según la técnica de Christensen. Estudiaron la formación de biocapa sobre placas de microtitulación de poliestireno según el método de Ramage. La adherencia a células epiteliales bucales (CEB) la valoraron cuantificando el porcentaje de levaduras adheridas a células. Como resultado todas las cepas estudiadas mostraron factores implicados directamente en la adherencia existiendo variabilidad en el grado de expresión de estos. Un 52,9% de las cepas presentaron niveles medio-altos de hidrofobicidad de la superficie celular (HSC). El 35,3% de las cepas tenían valores altos de adherencia a plástico. Las cepas más hidrofóbicas fueron las más adherentes a plástico, encontrándose un coeficiente de correlación de 0,76. De las 12 cepas productoras de biocapa, 6 de ellas fueron altamente productoras. Estas cepas presentaban también altos niveles de hidrofobicidad de la superficie celular (HSC) y adherencia a plástico con resultados significativos. Todas las cepas estudiadas se adhirieron a células epiteliales bucales (CEB), dentro de un amplio rango de resultados, desde 45 a 157 lev/100 células epiteliales bucales (CEB), sin correlación significativa con el resto de los parámetros estudiados, aunque la HSC se mostró como un requisito previo indispensable para la adherencia a células. (véase tabla 12).

Hernández et al., 2013 en sus estudios analizaron 250 cepas de *C. albicans* distribuidas en 5 grupos diferentes: pacientes con cáncer, diabéticos, seropositivos a VIH, con candidiasis oral y sujetos sanos determinando la actividad de la proteínasa de cepas de *Candida albicans*. Como resultados de este estudio el 46% de las cepas provenientes de pacientes con cáncer, el 54% de

VIH, el 60% de diabéticos, el 70% de candidiasis oral y el 42% de sujetos sanos mostraron actividad proteolítica. Las cepas de los pacientes inmunodeprimidos y con candidiasis oral presentaron una mayor actividad proteolítica que las de los sujetos sanos. Encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de candidiasis-sanos, candidiasis-VIH y diabéticos-sanos. No encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las cepas de los pacientes con candidiasis oral, diabéticos y con cáncer; tampoco entre los pacientes diabéticos y con VIH, ni entre los pacientes con cáncer, VIH y sujetos sanos.

Ramos et al., 2015, realizaron su investigación mediante pruebas bioquímicas y la actividad proteolítica la detectaron en placas de agar que contenían albúmina y suero bovino y la actividad de la fosfolipasa la determinaron utilizando el método de la placa de yema de huevo semicuantitativa para determinar y comparar la producción de proteasa y fosfolipasa de 58 aislamientos clínicos humanos de diferentes especies de *Candida* obtenidos de pacientes con candidiasis cutánea. Todos los aislamientos de *C. albicans* produjeron tanto proteasa como fosfolipasa. El 53,06% de los aislamientos de *Candida* no *albicans* fueron capaces de producir proteasa y el 4,08% fosfolipasa. La mayoría de los aislamientos de *C. parapsilosis* (15/16) produjeron proteasa, mientras que el 40% de los aislamientos de *C. ciferri* (2/5) fueron productores de fosfolipasa. Se describió por primera vez en la literatura científica la producción de proteasas por cepas de *C. haemulonii* y *C. ciferri*.

Singh et al., 2019 En este estudio utilizaron cepas de *Candida*, las cepas fueron *sapp 1/2/3* se cultivaron durante la noche en caldo YPD a 30°C, con agitación. Las células de los cultivos durante la noche la recogieron por centrifugación y se lavaron dos veces con 1X PBS estéril (solución salina tamponada con fosfato) y se ajustó el número de células como se indica en las descripciones de los experimentos respectivos. Demostraron en el presente estudio que las proteínas *Sapp de C.*

*parapsilosis* no afectaron la formación de pseudohifas y biopelículas. Sin embargo, *Sapp1p* y *Sapp2p* juegan un papel en la adhesión a las células epiteliales y en el daño de las células del huésped y podrían promover la supervivencia dentro de los macrófagos. La escisión de las proteínas del complemento mediada por *sapp* también sugiere que *C. parapsilosis* también podría interferir con el ataque del complemento humano. (Tabla 12)

Holland et al., 2014 en su investigación cultivaron cepas de *Candida parapsilosis* en medio YPD (extracto de levadura al 1%, peptona al 2%, glucosa al 2%) a 30°C. Para la selección de colonias añadieron agar al 2%. Para seleccionar los transformantes, añadieron nourseotricina al agar YPD a una concentración final de 200 µg ml<sup>-1</sup>. Como resultados obtuvieron la identificación de siete factores de transcripción (Efg1, Bcr1, Ace2 Cph2, Czf1, Gzf3y Tec1) y una proteína quinasa que son necesarios para el desarrollo de biopelículas en *C. parapsilosis*. Solo tres (Efg1, Bcr1 y Ace2) tienen efectos similares sobre las biopelículas de *C. albicans*, mientras que Cph2, Czf1, Gzf3 y Ume6 tienen funciones importantes en *C. parapsilosis* solamente. Dos factores de transcripción (Brg1 y Tec1) con funciones bien caracterizadas en la formación de biopelículas en *C. albicans* no tienen la misma función en *C. parapsilosis*. También compararon el perfil de transcripción de *C. parapsilosis* y *C. albicans* Este análisis sugiere que los procesos compartidos entre las dos especies son predominantemente metabólicos, y que Cph2 y Bcr1 son los principales reguladores de biopelículas en *C. parapsilosis*.

Mohán et al., (2008) es este estudio demostraron que la secreción de los enzimas proteínasa y fosfolipasa son factores de virulencia de especies de *Candida* aisladas de hemocultivos de pacientes admitidos en las unidades de cuidados intensivos, unidades de diálisis y unidades de oncología. Donde realizaron 114 aislamientos de *Candida* fueron obtenidos de muestras de sangre; Identificaron las siguientes especies: *Candida albicans* (37), *Candida glabrata* (7), *Candida*

*guilliermondii* (5), *Candida kefry* (3), *Candida krusei* (45), *Candida parapsilosis* (5) y *Candida tropicalis* (12). La detección de proteinasa la realizaron utilizando el método de Staib, y la de fosfolipasa utilizando el método de Samaranayake et al. Determinaron la zona de precipitación (Pz). El porcentaje de aislamientos que produjo cantidades perceptibles de proteinasa fue 74,56%; los aislamientos productores de fosfolipasa fueron el 44,73%. En los resultados de este estudio pudieron observar que la producción de proteinasa y fosfolipasa puede ser un factor importante de virulencia en las fungemias causadas por *Candida* independientemente de la especie que haya sido aislada.

Hernández et al., 2010 en este estudio demostraron la capacidad de adhesión de cepas de *C. albicans* aisladas. Estudiaron 47 cepas de *C. albicans* aisladas de la cavidad bucal de niños las cuales se encontraban congeladas a -70° C. Procedieron a confirmar la especie sobre placas de cultivo CHROM agar *Candida*, las cuales incubaron en condiciones aeróbicas a 37 C, durante 48 horas. Una vez, transcurrido el tiempo y el desarrollo de colonias, seleccionaron aquellas que presentaron una coloración verde clara, características de *C. albicans*, de acuerdo con las instrucciones del fabricante y publicaciones previas. Como resultado el porcentaje de adhesión de *C. albicans* encontrado estuvo comprendido entre el 5% y el 38.5%, encontrándose un promedio de adherencia del 11.88% y una DS=8.1

### **Función de los factores de virulencia de la *Candida albicans* y *Candida parapsilosis***

**Tabla 12.** Función de los factores de virulencia de *Candida albicans* y *Candida parapsilosis*.

<b>Autor (es)</b>	<b>Factores de virulencia</b>	<b>Función</b>
(Butler et al., 2009) (Hernández et al., 2010)	Adhesinas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Adhesión</li> <li>• Colonización</li> </ul>
(Salas et al., 2000)	Tubo germinativo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Adhesión</li> </ul>

(Blanco et al.,2010)	Hidrofobicidad de la superficie celular	<ul style="list-style-type: none"> <li>• adhesión al plástico</li> </ul>
(Rodríguez et al., 2012)	Enzimas hidrolíticas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• adquisición de nutrientes</li> <li>• invasión</li> <li>• daño tisular</li> <li>• evasión de la respuesta del huésped</li> </ul>
(Puigdomenec et al., 2012) (Ramos et al.,2015) (Mohan et al., 2008) (Salas et al., 2000)	Fosfolipasa	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Daño tisular</li> </ul>
(Castrillón et al., 2005). (Holland et al 2008) (Mohan et al.,2008) (Hernandez et al.,2013)	Proteinasas Extracelulares	<ul style="list-style-type: none"> <li>• adhesión</li> <li>• daño e invasión tisular</li> <li>• invasión</li> </ul>
(Sing et al.,2019)	Aspartil proteinasas secretadas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• adhesión y la</li> <li>• invasión tisular</li> <li>• evasión de la respuesta del huésped</li> </ul>

Fuente propia

## 7. Discusión

En los últimos años se ha propuesto utilizar la fitoterapia para tratar diversas infecciones incluida las infecciones micóticas, ya que diversos estudios han demostrado las propiedades curativas presentadas por diferentes plantas medicinales entre ellas hierba luisa, tomillo, orégano entre otras aplicadas de diversas formas y en distintas preparaciones tanto en estudios *in vitro* como *in vivo* mostraron una efectiva actividad inhibitoria sobre diversos microorganismos. (Rojas, Solís y Palacios, 2010)

En particular pocos autores han demostrado el efecto antimicótico que posee el aceite de orégano sobre *C. parapsilosis*. Aunque los estudios que se han realizado dejan claro que el aceite esencial de *Origanum vulgare* posee efecto antimicótico sobre la especie *Candida*. Villavicencio y Arcila (2004).

En cuanto a la composición química del aceite esencial de *Origanum vulgare* no se ha estandarizado el número y porcentaje exacto de los compuestos químicos ya que varios autores no concuerdan por que pueden variar dependiendo del lugar donde ha sido cultivado, recolectado y del método de extracción. Plaus & Brum (2010) Pero lo que sí está claro son las propiedades antimicóticas, antioxidantes, antimicrobianas de dichos compuestos en especial la presencia de monoterpenos los cuales actúan como antimicóticos.

En cuanto al compuesto químico mayoritario se encuentra el timol y carvacrol especialmente en el aceite esencial *Origanum vulgare*. Además, como lo reporta Jafri & Braga et al., (2007) el timol posee actividad antimicótica afectando la envoltura de *C. albicans* planctónico, los cambios en la permeabilidad y en la fluidez de la membrana provocando la degradación de la pared celular.

Además, cabe resaltar que el timol solo o en combinación con fármacos antifúngicos pueden actuar como un agente antibiótico prometedor contra las cepas de la especie *Candida* resistentes a los fármacos y se necesitan más estudios *in vivo* para sinergizar su eficacia terapéutica

También se reveló que el aceite esencial de *Origanum vulgare* a concentraciones al 1%, 5% y 10% presentó reducciones significativas en la producción de la enzima fosfolipasa producida por *Candida albicans*. Bhat et al., (2018) Aunque no se ha determinado a que concentración se tiene efecto. Ayala et al., (2019) demostró que el timol a concentraciones de 0,5 y 1 % mostraron efecto inhibitorio superior que los antimicóticos sintéticos.

Por otra parte, Quintanilla et al (2016) demostró que el carvacrol como componente del *Origanum vulgare* a concentraciones de 25% 50% 75% y 100% tiene efecto antifúngico sobre el crecimiento de *C. albicans*

Diversos autores han estudiado los distintos factores de virulencia de *C. albicans* y *C. parapsilosis* aclarando que cada una de estas levaduras promueve la formación de infecciones micóticas. Ellos a su vez producen las adhesinas que promueven la adhesión y colonización facilitando el daño y la invasión tisular Butler & Hernández (2010)

por otra parte, Panizo (2015) afirma que las adhesinas son un factor de virulencia importante en la patogénesis de la candidiasis a nivel de las mucosas orales coincidiendo Rodríguez (2012) también dentro de los factores de virulencia encontramos las enzimas hidrolíticas que son las encargadas de la adquisición de nutrientes invasión y daño tisular evadiendo la respuesta del huésped.

Igualmente se ha definido que los principales factores de virulencia principales de la *C. parapsilosis* se encuentra la hidrofobicidad de la superficie celular produciendo adhesión al

plástico. a su vez se encuentra la enzima aspartil proteasa a el cual se encarga de la adhesión a biomateriales y colonización produciendo una evasión de la respuesta del huésped. Blanco & Sing (2019)

## 8. Conclusiones

Mediante revisión bibliográfica se determinó que el aceite esencial de *Origanum vulgare* posee efecto antimicótico sobre las levaduras *Candida albicans* y *Candida parapsilosis*, por sus principios activos como el timol y carvacrol.

Se determinó que hay poca evidencia científica para identificar cual principio activo posee más actividad antimicótica frente a *Candida albicans* y *Candida parapsilosis*.

Se determinó que los factores de virulencia de las levaduras *Candida albicans* y *Candida parapsilosis* son las adhesinas, enzimas hidrolíticas y la hidrofobicidad de la superficie celular.

## 9. Recomendaciones

Realizar el proyecto de investigación para probar la eficacia del aceite esencial de *Origanum vulgare* frente a *C. albicans* y *C. parapsilosis*.

Realizar investigaciones para evaluar posibles efectos citotóxicos del aceite esencial del *Origanum vulgare*.

Realizar estudios para identificar cuál de los principios activos del *Origanum vulgare* presenta mayor efectividad antimicótica sobre la *Candida*.

Se sugiere realizar más estudios *in vitro* para determinar la eficacia del aceite de *Origanum vulgare* frente a *C. parapsilosis* ya que existe poca información científica sobre esta especie de *Candida* que podría ser de gran utilidad.

Es conveniente realizar estudios de diferentes tipos de aceites esenciales frente a cepas de *Candida*.

## 10. Referencias bibliográficas

- Acevedo, A., Castañeda, M., Blanco, K., Cárdenas, C. y Kouznetsov, V. (2007). Composición y capacidad antioxidante de especies aromáticas y medicinales con alto contenido de timol y carvacrol. *Revista Scientia Et Technica*, 13(33), 125-128.
- Álvarez, T., Hechavarría, C., & Santuario, A. (2017). Candidiasis invasiva en una unidad de cuidados intensivos neonatales de la Habana. *Revista Cubana De Pediatría*, (89(3)).
- Araiza, J., Magallón, L. y Contreras, S. (2018). Candidiasis oral en pacientes con VIH/SIDA; espectro clínico y etiológico. *Revista Médica md*, 9(4), 322-327.
- Arias, C., & Eraso, E. (2011). In vitro activities of natural products against oral *Candida* isolates from denture wearers. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, (11), 1472-6882.
- Atai, Z, Atai, M, Amini, J & Salehi, N. (2017) In vivo study of antifungal effects of low-molecular-weight chitosan against *Candida albicans*. *Revista J Oral Sci*. 2017;( 3):425-430.
- Bagan, C, Aguirre, J & Peñarrocha. (2002) Candidiasis orales. *Revista Iberoam Micol*; (19): 17 –21.

- Balaji, S., Shenoy, S., & Shetty, V. (2018). Characterization of Herbal Antifungal Agent, *Origanum vulgare* against Oral *Candida* spp. Isolated from Patients with *Candida*-Associated Denture Stomatitis: An In vitro Study. *Contemporary Clinical Dentistry*, 1-10.
- Casulari, L, Remondi, A, Andreotti, R & Gomes, C, (2016) Lopes A. Outbreak of candidemia caused by fluconazole resistant *Candida parapsilosis* strains in an intensive care unit. *Revista BMC Infect Dis*, (16), 433.
- Barchiesi, F., & Orsetti, E. (2019). Factors related to outcome of bloodstream infections due to *Candida parapsilosis* complex. *Revista BMC Infectious Diseases*, (16), 1-7.
- Bhalla, G., & sarao, M. (2018). Device-associated Central Nervous System Infection Caused by *Candida parapsilosis*. *Revista Cureus*, 1-6.
- Borges, K., & Cristina, L. (2019). Adhesion and biofilm formation of *Candida parapsilosis* isolated from vaginal secretions to copper intrauterine devices. *Revista Instituto Medicina Tropical São Paulo*, (60), 1-5.
- Brum, M., meinerz, a. and xavier, M. (2010). In vitro activity of *Origanum vulgare* essential oil against *candida* species. *Brazilian Journal of Microbiology*, (41), pp.116-123.

- Castro, L. and Martinez, E. (2015). *Candida* en la cavidad oral de pacientes con VIH en Cali, Colombia determinación de especies y sensibilidad al fluconazol. *Revista iatreia*, (28(4), pp.368-377.
- Catalina, B, & Beatriz, L. (2010). *Candida* y candidiasis invasora: un reto continuo para su diagnóstico temprano. *Revista infection*; (14) 159-171.
- Chauchie, M, Desmet, S. & Lagrou K. (2017) *Candida* and its dual lifestyle as a commensal and a pathogen. *Revista Microbiol*; (9-10): 802-810.
- Correl, J. (2015) Micosis Cutáneas, *Revista Ia. Madrid. Panamericana*.
- Correia, F., Vasconcelos, L., & Vasconcelos, C. (2014). Cell Viability of *Candida albicans* Against the Antifungal Activity of Thymol. *Brazilian Dental Journal*, (25(4), 277-281.
- Delgado, J. and grande, C. (2016). Relación entre el índice de refracción y la concentración de timol en aceites esenciales de lippia origanoides kunth. *Revista chilean journal of agricultural & animal sciences*, (32(2).
- García, G, & Palou, G. (2008) Mecanismo de acción antimicrobiana de timol y carvacrol sobre microorganismos de interés en alimentos. *Temas selectos de ingeniería de alimentos*.; 41(51).

- Garcia, G, Canton, E, Pemán, J, Dilger, A & Romá, E. (2011) Assessment of two new molecular methods for identification of *Candida parapsilosis* sensu lato species. *Revista J Clin Microbiol*, (9),3257-61.
- Gil, A, Jauregizar, N, Eraso, E & Quindós, G. (2016) Postantifungal effect of caspofungin against the *Candida albicans* and *Candida parapsilosis* clades. *Revista Diagn Microbiol Infect Dis*; (2): 172-7.
- Jain, A., & guan, j. (2018). *Candida parapsilosis*: An Unusual Cause of Infective Endocarditis. *Cureus*, (10(11), 1-4.
- Kvasnickova, E, Matatkova, O, Cejkova, A & Masak, J. (2015) Evaluation of baicalein, chitosan and usnic acid effect on *Candida parapsilosis* and *Candida krusei* biofilm using a Cellavista device. *Revista J Microbiol Methods*, (118), 106-12.
- Kordbacheh, P. and Mirhendi, H. (2016). Antifungal Susceptibility Analysis of Clinical Isolates of *Candida parapsilosis* in Iran. *Iran J Public Health*, (45), pp.322-328.
- Makarasen, A, Reukngam, N, Khlaychan, P, Chuysinuan, P & Isobe, M. (2018) Mode of action and synergistic effect of valinomycin and cereulide with amphotericin B against *Candida albicans* and *Cryptococcus albidus*. *Revista J Mycol Medica*, (1), 112-121.

- Morais, J., & Hartz, S. (2017). Antifungal activity of synthetic antiseptics and natural compounds against *Candida dubliniensis* before and after in vitro fluconazole exposure. *Revista Sociedad Brasileira Medicina*, (50(1), 75-79.
- Muñoz, A., Kouznetsov, V., & Stashenko, E. (2009). Composición y capacidad antioxidante in-vitro de aceites esenciales ricos en timol, carvacrol, trans-anetol o estragol. *Revista De La Universidad Industrial De Santander*, (41), 287-294.
- Ochoa, C., Navarro, A., & Vera, O. (2018). Growth modeling to control (in vitro) *Fusarium verticillioides* and *Rhizopus stolonifer* with thymol and carvacrol. *Revista Argentina Microbiologia*, (50(1), 70-74.
- Panizo, M., & Reviákina, V (2001) *Candida albicans* y su efecto patógeno sobre las mucosas. *Revista de la Sociedad Venezolana de Microbiología*, (21), 2.
- Pereira, L., Ribeiro, B., Henriques, M., Azeredo, J. y Chávez, J. (2015). Influence of glucose concentration on the structure and quantity of biofilms formed by *Candida parapsilosis*. *Revista Fems*, 15(5), 1-7.
- Perozo, Calvo, A, Mesa, B & Pineda, L. (2011) Susceptibility to Fluconazole and Voriconazole in *Candida* Strains Isolated from Blood Culture by Disk Diffusion Method. *Revista Kasmera*, (39), 17-19.

- Pinto, E., Salgueiro, L., & Palmeira, A. (2006). Antifungal activity of the essential oil of thymus pulegioides on *candida aspergillus* and dermatophyte. *Journal Of Medical Microbiology*, (55), 1367-1373.
- Ramirez, L & Darwin, C. (2009) Metodologias para evaluar in vitro la actividad antibacteriana de compuestos de origen vegetal. *Revista Scientia et technica*; (2):42.
- Rodríguez, R., & Tenorio, A. (2018). Infección por *Candida parapsilosis* en paciente con trasplante corneal. *Revista Sociedad Española De Quimioterapia*, (31(3), 285-287.
- Sahal, G., & Bilkay, S. (2018). Distribution of clinical isolates of *Candida spp.* And antifungal susceptibility of high biofilm-forming *Candida* isolates. *Revista Soc Bras Med Trop*, (51(5), 644-650.
- Sandoval, L. and Somogyi, T. (2016). *Candida parapsilosis*: principal causa de candidemia en un hospital de referencia para adultos de Costa Rica. *Revista Chilena Infectologia*, (33(2), pp.159-165.
- Suárez, P. and llanos, I. (2016). Colonización por *Cándida spp.* en sujetos diabéticos y no diabéticos. *Revista cubana de endocrinologia*, (27(1), pp.1-11.
- Sun, M., & Chen, C. (2019). Increase in *Candida Parapsilosis* Candidemia in Cancer Patients. *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases*, (11(1), 1-7.

- Tapia, C, Soto, D, Vergara, L, Albuquerque, C & Maccioni, A, (2019) Efecto antifúngico de quitosán de alto peso molecular en cepas de *Candida spp* aisladas de muestras clínicas, *Revista Chilena Infect*, (6),515-519.
- Téllez, L., Arévalo, F., Juárez, H., Altamirano, P. y Chávez, J. (2014). Determinación de timol y carvacrol en hojas de orégano por HPLC FL. *Revista de la sociedad química del Perú*, 80(4), 1-7.
- Téllez, L. and Arévalo, F. (2014). Determinación de timol y carvacrol en hojas de orégano por HPLC FL. *Revista de la sociedad química del Perú*, (4), pp.1-10.
- Tellez, L. and Nolazco, D. (2017). Estudio de la composición química del aceite esencial de orégano (*Origanum vulgare spp.*) de tacna. *Revista ingeniera industrial*, (35), pp.195-205.
- Torrenegra, E, Nerlis, P & Glicerio, L. (2017) Actividad antibacteriana in vitro de aceites esenciales de diferentes especies del género Citrus. *Revista Colombiana. Ciencias Químicas Farmacológicas*, (46),160-175.
- Treviño, R., González, J., Garza, E. y González, G. (2012). *Candida parapsilosis*, una amenaza desafiante. *Revista Medicina Universitaria*, 14(56), 157-165.

- Villalobos, J., Castro, J., Aviles, A., Peláez, C., Somogyi, T., & Sandoval, L. (2016). *Candida parapsilosis*: principal causa de candidemia en un hospital de referencia para adultos de costa rica. *Revista Chilena De Infectología*, (33).
- Villavicencio, J., Nakata, H. y Moncada, D. (2016). Efecto Antimicótico *in vitro* de *Origanum vulgare* sobre cepas de *Candida albicans*. *Revista odontológica sanmarquina*, 19(2), 5-8.
- Walter, G, Rodrigo de la Parra & Giesen, L. (2011) Micosis superficiales Superficial mycoses. *Revista Médica Clínica Las Condes*; (22):804-812.
- Whaley S, Elizabeth L, Berkow J. (2016) Azole Antifungal Resistance in *Candida albicans* and Emerging Non-*albicans Candida* Species. *Rev Published*; (7): 2173.
- Wang, J., & Zhang, Z. (2019). A rare primary *Candida parapsilosis* infection of the knee joint in a patient without predisposing factors. *Revista Medicine*, 1-4.
- Yamamoto, D., & Espindola, G. (2019). An Azole-Resistant *Candida parapsilosis* Outbreak: Clonal Persistence in the Intensive Care Unit of a Brazilian Teaching Hospital. *Frontiers In Microbiology*, (9), 1-11.
- Zuluaga, A, Arango, K, Caceres, D, Sánchez, Z & Velasquez, V. (2018) Concordance analysis between different methodologies used for identification of oral isolates of *Candida* species. *Revista Colombiana Medica* (3),193-200.

Zurita, S. (2018). Situación de la resistencia antifúngica de especies del género *Candida* en Perú. *Revista Peruana De Medicina Experimental Y Salud Publica*, (35).