



BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA

FACULTAD DE MEDICINA

LICENCIATURA EN BIOMEDICINA

EJE TERMINAL DE MICROBIOLOGÍA

LABORATORIO DE MICROBIOLOGÍA CELULAR Y
MOLECULAR

TESIS PROFESIONAL

**El efecto de los aceites esenciales en las biopelículas de los
hongos: el caso de *Candida albicans***

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
LICENCIADA EN BIOMEDICINA

PRESENTA

Kimberly Arellano López

DIRECTOR DE TESIS

D.C. Marcos Flores Encarnación

Puebla, Pue. Diciembre, 2022

Agradecimientos

Quiero comenzar dando las gracias a mis padres y hermanos, por todo el apoyo que me brindaron durante y hasta el día de hoy en mis estudios, y por creer en mí.

A la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla y a la Facultad de Medicina por brindarme un espacio en sus instalaciones para mi formación.

Y a mi asesor de tesis, el Dr. Marcos Flores Encarnación, por sus consejos, las enseñanzas, y apoyo para continuar y concluir esta etapa.

Índice

1. Resumen	03
2. Introducción	04
3. Justificación	09
4. Desarrollo	10
4.1. Infecciones fúngicas	10
4.1.1. <i>Candida albicans</i> : un agente oportunista	14
4.1.2. Factores de riesgo en infecciones fúngicas	19
4.1.3. Las biopelículas	21
4.1.4. Tratamiento con antifúngicos	26
4.2. Aceites esenciales	30
4.2.1. <i>Thymus vulgaris</i> y <i>Candida albicans</i>	33
4.2.2. Mecanismos de acción de los aceites esenciales y su efecto en las biopelículas	34
5. Conclusión	36
6. Perspectivas	37
7. Referencias	38
8. Anexos	45

1. Resumen

Es de relevancia estudiar a las infecciones fúngicas por el problema de salud que representan, de estas, el agente más frecuente es *Candida albicans*. De manera particular, *C. albicans* es preocupante debido a que es un agente comensal oportunista, esto quiere decir, que la infección surge cuando el sistema inmune del hospedero se ve comprometido, y puede complicar su estado de salud. Este agente cuenta con algunas herramientas como lo es la formación de biopelículas que le permiten prolongar el curso de la infección, llegando a ocasionar infecciones crónicas o mortales, además de esto, su presencia causa complicaciones en el tratamiento con antifúngicos tradicionales, lo que también dificulta la recuperación del paciente.

A raíz de esta situación, se han buscado nuevas alternativas terapéuticas que ayuden al estado del paciente sin que represente un riesgo al mismo, es aquí donde los aceites esenciales son considerados una opción natural y prometedora, debido a sus propiedades y además de que han reportado efectos inhibitorios en la formación de la biopelícula a través de la formación de poros, uno de los más estudiados debido a sus componentes es al aceite esencial de *T. vulgaris*.

En este trabajo se presentan los aspectos con relación al efecto de algunos aceites esenciales en la formación de biopelícula de *C. albicans*.

2. Introducción

En un inicio para comprender el efecto potencial de los aceites esenciales sobre las biopelículas es necesario comenzar desde las infecciones fúngicas y porque generan biopelículas, así como las complicaciones que pueden generarse.

Entonces, las infecciones fúngicas son ocasionadas por lo que se conoce como agentes fúngicos o micóticos, y son clasificadas de acuerdo con el grado de infección que pueden ocasionar en el huésped, siendo superficiales o sistémicas. Algunos de estos agentes pueden ser adquiridos en el ambiente, ya sea por inhalación o por algún traumatismo en la piel provocando contacto con la sangre **(Quindós, 2018)**.

Por otro lado, dentro de esta clasificación se encuentran organismos fúngicos oportunistas, estos a diferencia de los ambientales se encuentran de manera comensal en el hospedero humano. Tienen como característica que cuando el estado saludable del hospedero se ve comprometido pasan de su estado comensal a patógeno, ocasionando una infección **(Vásquez & Arenas, 2008)**.

A estos organismos fúngicos oportunistas los podemos encontrar dentro de dos tipos de infección, estas son infecciones superficiales e infecciones sistémicas. Dentro de las infecciones superficiales se encuentran dermatofitos y levaduras, estas se caracterizan por infectar tejidos ricos en queratina, la infección más recurrente de este tipo son las tiñas de la piel, por otro lado, en las infecciones sistémicas, se encuentran agentes levaduriformes que provocan infecciones en mucosas u órganos, este tipo de infecciones ocurren en pacientes con una respuesta inmune muy deficiente, o en aquellos que no son tratados adecuadamente o a tiempo, la infección de este tipo más recurrente es la candidiasis. En la **Tabla 1** pueden observarse más especies y características generales. La gran relevancia de los organismos oportunistas surge debido a que como estos coexisten en la microbiota gastrointestinal, mucosa, de la piel y otras más mucosas saludable humana, cuando surge un cambio en el estado saludable del individuo estos cambian a un estado patógeno provocando enfermedades, llegando a causar complicaciones, algunas de estas pueden ser en los pacientes

que se encuentran hospitalizados o en la unidad de cuidados intensivos, que ya padecen de un estado crítico, alguna de estas infecciones oportunistas pueden representar un estado de gravedad para el mismo **(Dalmau et al., 2005; Sánchez et al., 2010)**.

En las infecciones fúngicas, una de las complicaciones que puede presentarse es la formación de la biopelícula, esta representa un gran problema debido a que el efecto del tratamiento con antifúngicos se ve comprometido y es una posibilidad de supervivencia para el organismo fúngico, logrando así prolongar la infección **(Castrillón et al., 2013)**.

Tabla 1. Organismos fúngicos superficiales y sistémicos.

Tipo	Especies	Características generales
Superficiales	Dermatofitos: <i>Microsporum</i> , <i>Epidermophitum</i> , y <i>Tricophyton</i> Levaduras: <i>Candida spp.</i> , y <i>Malassezia</i>	Afectan piel y mucosas. Recurrentes en climas húmedos.
Sistémicas	<i>Candida albicans</i> , <i>Cryptococcus</i> y <i>Aspergillus</i>	Afectan mucosas u órganos. Recurrentes en pacientes con algún padecimiento.

Tomado de: Dalmau et al., (2005); Sánchez et al., (2010)

De los agentes mostrados en la **Tabla 1** algunos de los factores de riesgo que pueden ocasionar la complicación de una infección fúngica están asociados a la salud del hospedero, como lo son el padecer una enfermedad crónica como diabetes, o de algún padecimiento como lo es el cáncer o VIH (**Quindós, 2018**).

Por otro lado, algunos se encuentran asociados al ambiente donde se encuentra el hospedero, esto refiere a si se encuentra en un estado de hospitalización y las condiciones de esta, como el uso de catéteres o válvulas, estas últimas es donde se encuentra más propenso el hospedero a la formación de biopelícula por el agente fúngico, en la mayoría de los casos es durante una estancia en el área de cuidados intensivos, otros ambientes involucran el hogar o el laboral, en estos el riesgo no es tan crítico (**Lazo et al., 2018**).

A razón de esto, para situaciones de hospitalización se encuentran medidas profilácticas que consisten en el uso de antifúngicos tradicionales (azoles o polienos), mismos que son utilizados en el tratamiento durante las infecciones fúngicas, estos serán mencionados con mayor detalle más adelante, esta situación es una de las posibles razones por las cuales la resistencia a los antifúngicos es una preocupación actual (**Solís et al., 2014**).

Debido a este contexto es que se ha comenzado la búsqueda de alternativas terapéuticas que trabajen de manera sinérgica con los antifúngicos, actúen como medida profiláctica, o los reemplacen. Es aquí donde crece el interés por los aceites esenciales, debido a sus características mostradas en la medicina tradicional, como sus actividades antisépticas y antimicrobianas (**Ebani et al., 2018**).

Los aceites esenciales cuentan con varias características llamativas, una de ellas son sus componentes. La composición de estos es dependiente de factores ambientales, el método de extracción por el cual son obtenidos y su almacenamiento, por esta razón varían tanto en su composición. Es así, que son clasificados como multicomponentes, variando en constitución y cantidad. Algunos de sus componentes incluyen monoterpenos fenólicos e hidrocarburos, estos son mostrados en la **Tabla 2** (**Jeong et al., 2019**).

Tabla 2. Monoterpenos fenólicos e hidrocarburos de los aceites esenciales.

Monoterpenos fenólicos	Hidrocarburos
	α - pineno
	β - pineno
Timol	Canfeno
Carvacrol	α - terpineno
	ρ - cimeno
	Limoneno

Tomada de: Jeong *et al.*, (2019)

A razón de que los aceites esenciales son multicomponentes como antes fue mencionado, se han estudiado para determinar los componentes que cada uno posee, en la **Tabla 3** se muestran los componentes de los aceites esenciales de albaca, tomillo y orégano para demostrar la variabilidad de sus compuestos, algunos de estos se observan en la **Figura 1**. Es así como ha sido reportado que la eficacia de los aceites esenciales está relacionada con la cantidad de cada uno de sus compuestos, y ha sido reportado que aquellos que tienen mejores efectos son el carvacrol y el timol, estos son mostrados en la **Figura 1** en los incisos E y F respectivamente (**Fani & Kohanteb, 2017; Gucwa et al., 2018**).

Tabla 3. Componentes de los aceites esenciales de albahaca, orégano y tomillo.

Nombre común	Nombre científico	Componentes
Aceite de albahaca	<i>Ocimum basilicum</i> L.	Terpineno Pinoeno Estragol Terpineno-4-ol Timol
Aceite de orégano	<i>Origanum vulgare</i>	γ -Terpineno p-cimeno Carvacrol p-cimeno Timol
Aceite de tomillo	<i>T. vulgaris</i>	

Tomada de: Sakkas & Papadopoulou, (2017)

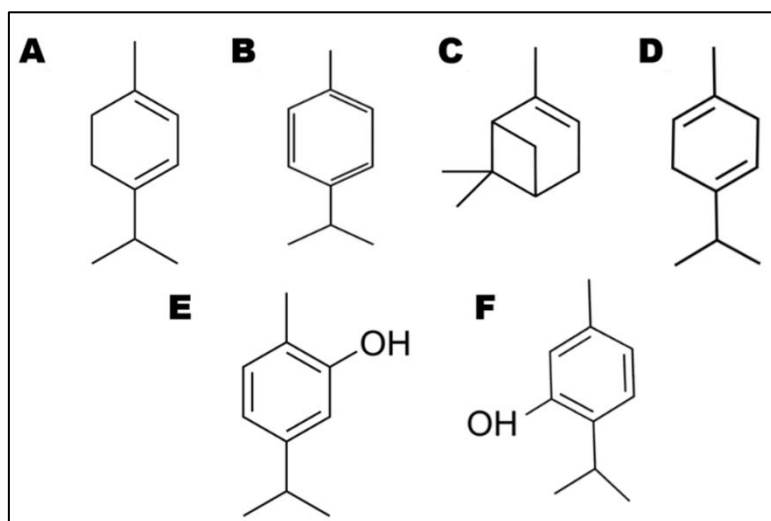


Figura 1. Estructuras químicas de algunos monoterpenos presentes en los aceites esenciales de albahaca, orégano y tomillo. A. Terpineno; B. γ terpineno; C. Pinoeno; D. p cimeno; E. Carvacrol; F. Timol

3. Justificación

Actualmente las infecciones causadas por los agentes fúngicos aumentan en número de casos, con ello, también aumenta la probabilidad de resistencia al tratamiento de estas, debido a la recurrencia del uso de antifúngicos, así como de sus medidas profilácticas.

A razón de esto, se han buscado alternativas que actúen de manera sinérgica con los antifúngicos o los reemplacen sin que causen o no representen un riesgo en el paciente, es así, como los aceites esenciales vislumbran como un área prometedora. De ellos sobresalen características como sus usos antisépticos, antimicrobianos, y antifúngicos en la medicina tradicional.

4. Desarrollo

4.1. Infecciones fúngicas

También conocidas como micosis, son nombradas así porque son causadas por agentes llamados fúngicos o micóticos. En cuanto a su clasificación pueden ser encontradas de acuerdo con el grado de infección que provocan, siendo estas superficiales o sistémicas (diseminadas), las especies que se encuentran dentro de cada una son mostradas en la **Tabla 1 (Conejo et al., 2016)**.

Comenzando por las infecciones fúngicas superficiales, como se observa en la **Tabla 1** estas son divididas en dos tipos: dermatofitos y levaduras. De esta subclasificación los dermatofitos se caracterizan por digerir la queratina de zonas como piel, uñas o cabello. Comprende de tres géneros que son clasificados por donde habitan, pudiendo provenir del suelo, de animales o de humano, estos son los géneros *Microsporum*, *Trichophyton* y *Epidermophyton*, en la **Tabla 4** se muestran las especies más encontradas en las infecciones superficiales, denotando que todas ellas parasitan al humano (**Acosta & Cardona, 2014; Padilla, 2003; Sanabria et al., 2001**).

Tabla 4. Clasificación, características e incidencia de los dermatofitos.

Origen	Dermatofito	Habitan	Parasitan
Geófilos (suelo)	<i>Microsporum fulvum</i> y <i>gypseum</i>	Suelo	Humano
Zoófilos (animales)	<i>Microsporum canis</i> y <i>Trichophyton</i> <i>mentagrophytes</i>	Ciertos animales	Humano
Antropófilos (humanos)	<i>Trichophyton rubrum</i> y <i>Epidermophyton</i> <i>floccosum</i>	Humano	Humano

Tomada de: Conejo et al., (2016); Padilla, (2003)

Por otro lado, en el grupo de las levaduras se encuentran *Candida* spp. y *Malassezia furfur*. Las especies de *Candida* son divididas en dos grupos, siendo estas *albicans* y no *albicans*, estas son mostradas en la **Tabla 5**, de ellas, la más aislada y estudiada es *Candida albicans*. Ambas levaduras (*C. albicans* y *Malassezia furfur*) son considerados como comensales en el humano, *C. albicans* en la microbiota intestinal, mucocutánea y genitourinaria y *Malassezia furfur* en la piel y cuero cabelludo, es por este motivo que estos agentes entran en el grupo de oportunistas, pues toman ventaja de la inmunosupresión en el hospedero. Las infecciones y características que estos causan pueden observarse en la **Tabla 6 (De la Calle et al., 2012; Sanabria et al., 2001)**.

Tabla 5. Especies de *Candida*.

Tipo	Especie
<i>albicans</i>	<i>C. albicans</i>
<i>no albicans</i>	<i>C. krusei</i> <i>C. glabrata</i> <i>C. tropicalis</i> <i>C. dubliniensis</i> <i>C. parapsilosis</i>

Tomada de: Lazo et al., (2018)

De lo antes mencionado el agente fúngico *C. albicans* representa un problema de salud pública en México, debido a que es de los países con más alta frecuencia de infecciones vulvovaginales provocadas por este agente (*C. albicans*), teniendo un porcentaje de 89.7% de prevalencia en mujeres con vida sexual activa o embarazadas (**Cottier & Hall, 2020**).

Referente a esto, en las últimas décadas se ha notado un aumento de pacientes con tratamientos como quimioterapias y la toma de inmunosupresores, atribuyendo 1.5 millones de muertes provocadas por infecciones oportunistas (**Murillo et al., 2017; Robbins et al., 2016**).

Tabla 6. Agentes comensales oportunistas y las infecciones que causan.

Agente levaduriforme	Infección	Características generales
<i>Candida albicans</i>	Candidiasis	<ul style="list-style-type: none"> • Erupciones • Hinchazón • Prurito • Descamación
<i>Malassezia furfur</i>	Pitiriasis versicolor	<ul style="list-style-type: none"> • Maculas • Bordes irregulares • Descamación

Tomada de: Acosta & Cardona, (2014); Conejo *et al.*, (2016)

Como se observa en la **Tabla 6** las infecciones causadas por *C. albicans* son llamadas candidiasis, las manifestaciones clínicas que se presentan con ellas son las antes mencionadas en la misma tabla: la erupción, el prurito y la descamación, estas pueden observarse en la zona donde surja la infección y dependiendo de cuál sea es como se le denomina a la misma, cada una de estas son descritas en la **Tabla 7**, estas pueden ser candidiasis intertriga (entre pliegues cutáneos), candidiasis orofaríngea, candidiasis genital o candidiasis onicomicosis (uñas) (**Conejo et al., 2016**).

Tabla 7. Tipos de candidiasis superficiales.

Zona	Candidiasis	Manifestaciones clínicas
Pliegues cutáneos	Intertrigo	<ul style="list-style-type: none">• Eritema• Dolor• Prurito
Oral	Orofaríngea	<ul style="list-style-type: none">• Placas blanquecinas en lengua o paladar• Laringitis• Esofagitis• Disfagia• Odinofagia
Vulva Vagina Glande	Genital	<ul style="list-style-type: none">• Prurito• Secreción• Disuria
Uñas	Onicomycosis	<ul style="list-style-type: none">• Eritema• Dolor• Distrofia ungueal

Tomada de: Castillo *et al.*, (2022); Conejo *et al.*, (2016); Puerto *et al.*, (2001)

De igual forma como se observa en la **Tabla 7** las manifestaciones clínicas mencionadas en cada una de las infecciones no son presentadas simultáneamente, cada síntoma tiene un avance dependiendo del tipo de persona que desarrolle la infección y la efectividad de su tratamiento. Si este tipo de infecciones no son tratadas pueden complicarse o desarrollarse como crónicas, y debido a que esta levadura es un agente oportunista continuara el ciclo de la infección hasta llegar a ser sistémica, pudiendo llegar a provocar la muerte (**Lazo et al., 2018; Permán & Quindós, 2016**).

Finalmente, cuando la infección por *C. albicans* progresa y llega a ser sistémica, es denominada como candidiasis sistémica, diseminada o invasora. La mayoría de los casos reportados con este tipo de infecciones se encuentran en unidades de cuidado intensivo, o por sus siglas UCI. La razón de esto es por el tipo de pacientes que se encuentran en esa zona, es decir, pacientes que se encuentran en estado de enfermedad grave, o con tratamientos como quimioterapia, corticoesteroides, y en general, pacientes que padecen de algo que provoca que tengan inmunosupresión (**Permán & Quindós, 2016**).

Por este motivo, *C. albicans* es la infección oportunista y nosocomial con más alta frecuencia y representa un problema clínico que puede causar enfermedades crónicas o incluso la muerte (**Voon et al., 2016**).

4.1.1. *Candida albicans*: un agente oportunista

Una de las principales características de *C. albicans* es que es un hongo polimórfico, esto significa que puede presentarse en distintas formas morfológicas dependiendo del ambiente en el que se presente, estas son mostradas en la **Tabla 8**. Como se observa en la misma, se han registrado 3 tipos distintos de levadura, clasificados en blanco, opaco, y gris, de estas se ha visto que un cambio de levadura blanca a gris puede ser provocado por un cambio a pH ácido, y un cambio de levadura a hifa puede ser por encontrarse a una temperatura de 37°C con poca presencia de peptidoglucanos o aminoácidos, estas condiciones pueden llegar a encontrarse en el huésped humano (**Cottier & Hall, 2020**).

Tabla 8. Morfología que se presenta en *C. albicans*

Tipo	Forma	Tamaño	Característica
Levadura blanca	Redonda u ovalada	5 – 6 μm	Es diseminada y cuenta con adherencia a superficies
Levadura opaca	Elipsoidal	7 μm	Granulosa en la superficie
Levadura gris	Elipsoidal	7 μm	Con diámetro más pequeño que las opacas
Hifa	Lineal o sinusoidal	2.5 – 3.5 μm 100 μm de longitud	Forma parte importante del biofilm
Pseudohifa	Ovalo a elipsoide	Puede variar por el micelio	Se presentan por señales de formación de hifas
Clamidosporas	Redonda	7 – 8 μm	Tienen pared celular gruesa

Tomado de: Cottier & Hall, (2020)

De manera general, la morfología de *C. albicans* se clasifica en tres, siendo estas: levadura, pseudohifa, e hifa, estas son mostradas en la **Figura 2 (Richardson & Moyes, 2015)**.

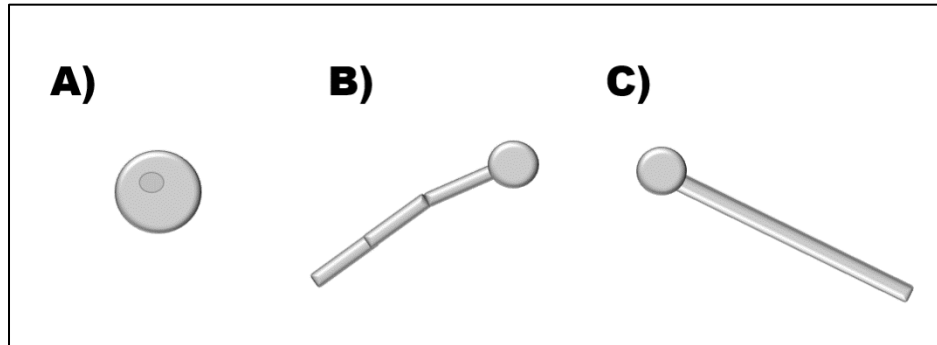


Figura 2. Morfologías de *C. albicans*.

Como antes se mencionó, lo que hace a *C. albicans* un agente oportunista es que forma parte de aproximadamente el 30 % - 60% de la microbiota humana sana, es decir, es un comensal, porque tiene una transición morfológica cuando hay un cambio en el estado de salud del individuo, cuando surge una infección provocada por este agente es llamada candidiasis **(De la Calle et al., 2012; Pellon et al., 2020)**.

La transición de *C. albicans* a su estado patógeno sucede en etapas dentro del hospedero, estas etapas son mostradas en la **Tabla 9**, se comienza con la colonización, en esta etapa participa la adherencia a través de enzimas como las adhesinas, además de polisacáridos y glicoproteínas, posteriormente, ocurre la infección superficial, donde sucede la penetración epitelial, disrumpiendo la barrera epitelial, después, al provocar contacto con la sangre del hospedero se considera la tercera etapa llamada infección profunda y, finalmente si la infección continua su curso se llega a la cuarta etapa, denominada infección diseminada, donde se ven afectados otros tejidos y órganos distintos al origen de la infección, de esta forma, las etapas comienzan nuevamente en ciclo **(De la Calle et al., 2012; Wolfgang, 2010)**.

Tabla 9. Etapas de la infección por *C. albicans*

Colonización	Los componentes que participan en la adherencia a las células epiteliales son la laminina y el fibrinógeno
Infección superficial	Sucedo el cambio morfológico de levadura a pseudohifa e hifa, este es el mecanismo que usa para romper la barrera epitelial
Infección profunda	Se observan factores como la generación de biopelículas en el hospedero
Infección diseminada	Desprendimiento de levaduras que a través de la sangre colonizan otro espacio

Tomada de: De la Calle *et al.*, (2012)

Entonces, retomando la información antes mencionada, las candidiasis pueden variar desde pequeñas infecciones superficiales hasta grandes infecciones sistémicas, aquellas candidiasis clasificadas como superficiales son las que se encuentran localizadas en las mucosas, y estas son organizadas en dos tipos: candidiasis genitourinaria y no genitourinaria, ambos grupos son descritos en la **Tabla 10**. El progreso de estas infecciones y las complicaciones que puede llegar a generar dependerá de muchos factores de riesgo, pero el principal es la calidad de la respuesta inmune del hospedero, cuando esta se ve comprometida o no es

tratada la infección se puede llegar a una candidiasis sistémica (**Achkar & Fries, 2010; Wang, 2015**).

Tabla 10. Candidiasis superficiales genitourinaria y no genitourinaria

Candidiasis genitourinaria	En mujeres conocida como vulvovaginal	En hombres conocida como balanitis	En ambos sexos conocida como candiduria
Candidiasis no genitourinaria	En ambos sexos conocidas como candidiasis orofaríngeas		

Tomada de: Achkar & Fries, (2010)

Otros factores de riesgo además de la efectividad de la respuesta inmune pueden ser padecer enfermedades crónicas, el embarazo, el uso prolongado de antibióticos o el inicio de la actividad sexual, estos dependerán de la edad, el sexo y otras circunstancias, estos serán detallados más adelante (**Martin, 2015**).

Cuando una candidiasis llega a ser sistémica es debido a la presencia de muchos factores de riesgo que más adelante serán mencionados a detalle, esto representa un problema de salud debido a las siguientes cifras en un hospital de la ciudad de México (**de la Torre et al., 2014**):

- Presencia de candidiasis sistémica en un 44.5% de los pacientes hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos (UCI)
- Y en un 55.4% de pacientes hospitalizados en otras áreas

A razón de esto se ha estudiado que *C. albicans* cuenta con herramientas que le proporcionan formas de sobrevivir a la respuesta inmune del hospedero, a estos se les conoce como factores de virulencia. Uno de los más estudiados debido a las complicaciones que causa y su alta presencia en este agente es la biopelícula, este además de tener características estructurales que le proporcionan resistencia al hongo frente a tratamientos antifúngicos es capaz de adherirse a superficies de materiales médicos como: catéteres, marcapasos, válvulas artificiales, prótesis, o dentaduras postizas. A causa de esto representan un gran problema de complicaciones mientras pacientes se encuentran en estadías hospitalarias, representando posibles infecciones nosocomiales o sepsis adquiridas como los datos antes mencionados mostraron (**Fidel et al., 2020; Lohse et al., 2018**).

Si bien también existen problemas y amenazas también con las bacterias, hay diferencias que hacen más alarmantes a los agentes fúngicos en ámbitos hospitalarios, una de ellas es su propiedad de cambiar su morfología de levadura a hifa, dándole características únicas de crecimiento. Esto no minimiza a las bacterias y el peligro que ellas también representan, solo centra la atención a un futuro problema de salud donde los hongos como *C. albicans* generarán grandes complicaciones, una de ellas la resistencia a los antifúngicos (**De Vasconcelos et al., 2014; Kabir et al., 2012**).

4.1.2. Factores de riesgo en infecciones fúngicas

Como fue mencionado, los factores de riesgo son aquellas características que hacen a un individuo propenso a desarrollar una infección oportunista por *C. albicans* y la gravedad que esta misma puede alcanzar. Los factores de riesgo podemos dividirlos en dos grupos, aquellos que involucran al hospedero como lo son la actividad sexual y la higiene, la desnutrición, o el padecer enfermedades como diabetes, estos son propios del hospedero y no se presentan en ambientes hospitalarios y, por otro lado, se encuentran aquellos que son considerados en un estado de hospitalización, como lo son la intubación, el uso de catéteres, ventilación mecánica, o un tiempo prolongado de la misma, en la **Tabla 11** se mencionan más de acuerdo a estos grupos (**Bitew & Abebaw, 2018**).

Tabla 11. Los factores de riesgo en *C. albicans*.

Hospedero	Hospitalización
Prematuros	Enfermedad subyacente grave
Traumatismos	Tiempo de estancia prolongado
Actividad sexual/ higiene	Intubación
Diabetes, cirrosis	Uso de antibióticos o corticoesteroides
Desnutrición	Cirugías mayores
Toma de inmunosupresores	Ventilación mecánica
Diálisis	Catéter intravascular
Hemodiálisis	Sonda
Tratamiento de quimioterapia	Trasfusiones sanguíneas

Tomada de: de la Torre *et al.*, (2014); Lazo *et al.*, (2018); Pemán *et al.*, (2013)

Para poder explicar mejor la tabla, en la columna donde se nombran a los aspectos del hospedero se hace referencia a las características que pueden suceder fuera del área hospitalaria o que no requieren de un tiempo prolongado en la misma, como los tratamientos de enfermedades crónicas, la diálisis, hemodiálisis y las quimioterapias, todos los aspectos mencionados comprometen la calidad de la respuesta inmune del hospedero, y por el contrario, los que se mencionan en la

columna de hospitalización son las situaciones que suceden en la misma, generalmente, estas ocurren en la unidad de cuidados intensivos (UCI), de los que se muestran en la tabla los más alarmantes son aquellos que disrumpen la barrera epitelial y la mucosa como el uso de catéteres intravenosos, propiciando el contacto directo con la sangre (**Dantas da Silva et al., 2015; de la Torre et al., 2014; Pemán et al., 2013**).

4.1.3. Las biopelículas

Como se describió en la **Tabla 9**, en el desarrollo y transcurso de la infección por *C. albicans* pueden ser observadas herramientas que le proporcionan resistencia al tratamiento con antifúngicos, a estos se les conoce como factores de virulencia. Uno de los más estudiados por su recurrencia es la formación de biopelícula. Esta consiste en la formación de un microambiente con la característica de adherirse a una superficies bióticas o abióticas, como la mucosa, o material quirúrgico. Esta biopelícula se encuentra formada por polisacáridos y proteínas, de manera específica, estas contribuyen a la integridad estructural de la misma, y representan una amenaza en infecciones tanto nosocomiales, sistémicas y crónicas, siendo graves complicaciones (**Koo et al. 2017; Nobile & Johnson, 2015; Rajkowska et al., 2019**).

Sus características principales son mostradas en la **Tabla 12**, estas son propiedades físicas que le dan herramientas al organismo de *C. albicans* para avanzar y prolongar su desarrollo en la infección, por ejemplo, una de las más relevantes en la adherencia en superficies vivas como tejidos, o superficies inertes como plásticos o metales. En el caso de las infecciones nosocomiales representan una problemática pues en caso de tratamientos invasivos o uso de dispositivos médicos se encuentra el riesgo de la formación de la biopelícula (**Koo et al. 2017; Nett, 2016**).

La formación de la biopelícula se da por etapas, y durante el inicio la adherencia es un punto clave. Todo su desarrollo es dividido en etapas, se han descrito cambios morfológicos que suceden en las células en el transcurso de este desarrollo, encontrando levaduras en el comienzo e hifas en la maduración y dispersión de la

misma biopelícula, así como de un incremento de β glucanos. Otra estructura importante es el glucocálix, este es un exopolímero que le permite a la biopelícula adherirse y organizarse a manera de colonia para comenzar su desarrollo proporcionando estabilidad (**Dongari et al., 2009; Gil et al., 2017**).

Tabla 12. Características físicas de las biopelículas en *C. albicans*.

Propiedad	Característica
Adherencia	Puede ser sobre superficies vivas o inertes
Matriz de sustancia polimérica extracelular	Proporciona estabilidad mecánica Ayuda a la generación de microambientes
Heterogeneidad	No son uniformes
Viscoelasticidad	Le permite absorber y distribuir su energía

Tomado de: Koo et al., (2017)

Además del exopolímero glucocálix también están involucradas proteínas y enzimas denominadas adhesinas, estas le permiten al organismo de *C. albicans* adherirse a una superficie (biótica o abiótica, como ha sido mencionado), una de las principales es la fibronectina, esta es la que promueve la unión a la fibronectina del hospedero que actúa como receptor, entre otros ejemplos, se encuentran los análogos

integrinas y proteínas de unión a la fucosa, que promueven también la adhesión. Otro componente involucrado es el β 1, 3, glucano, este le confiere a la biopelícula resistencia para mantener aislado a lo que se denomina el microambiente de la biopelícula, todo esto en un conjunto le proporcionan a *C. albicans* resistencia frente al tratamiento con antifúngicos (**Castrillón *et al.*, 2013; del Pozo & Cantón, 2016; Panizo *et al.*, 2001**).

Por otro lado, debido al surgimiento de la infección en el hospedero, participa la respuesta inmune del mismo y aquí se ven involucrados procesos inflamatorios donde participan neutrófilos, estos mismos pueden llegar a constituir parte de la biopelícula (**Dongari *et al.*, 2009**).

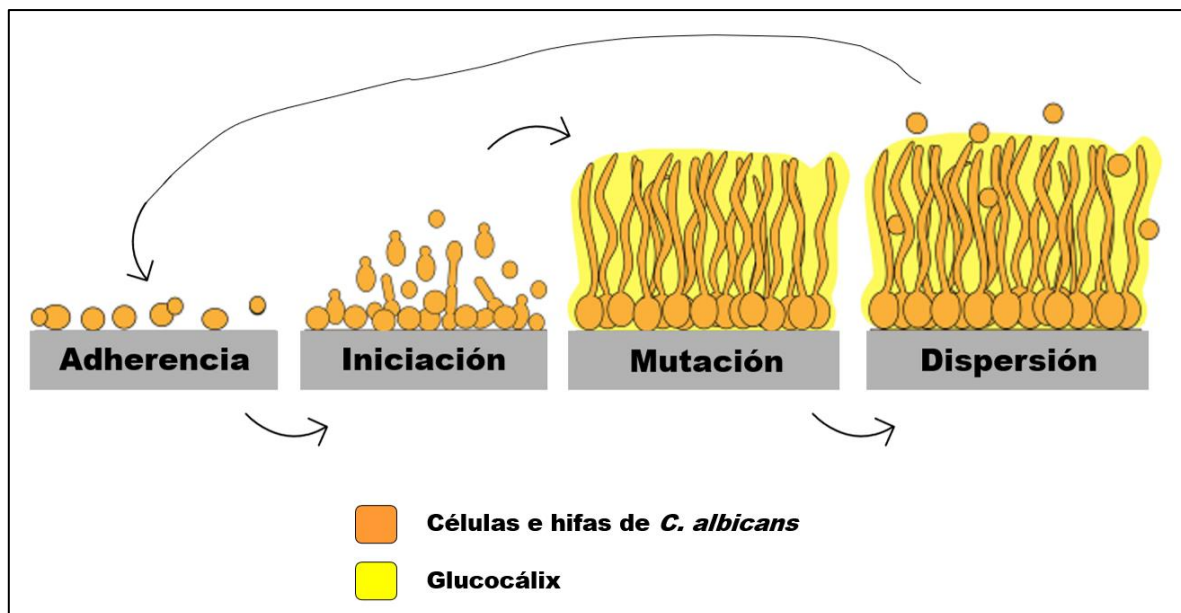
Tabla 13. Descripción de las etapas de la formación de biopelícula.

Etapas	Desarrollo
Adherencia	Donde las células presentan forma esférica
Iniciación	Comienza la proliferación y formación de capa basal (glucocálix/ células de anclaje) Filamentación de proyecciones alargadas
Mutación	Crecimiento de pseudohifas e hifas junto con la proyección de la matriz extracelular
Dispersión	Las células en forma de levadura se desprenden y pueden colonizar otras superficies.

Tomada de: Monhsenipour & Hassanshahia, (2015); Nobile & Johnson, (2015)

Si bien todas las características de las biopelículas mencionadas en la **Tabla 12** son de relevancia, debido al orden de su formación la adherencia sobre superficies la hace principalmente riesgosa, en especial para pacientes que se encuentran hospitalizados, con respuesta inmune comprometida o con algún factor de riesgo, como los que se mencionan en la **Tabla 11**. La formación de la biopelícula esta ordenada en cuatro etapas, estas son mostradas en la **Figura 3**, comienza con la adherencia donde comienza la participación de las adhesinas, la iniciación, donde comienza la proliferación y se forma el glucocálix, posteriormente la mutación, donde crecen hifas y pseudohifas, y finalmente la dispersión, donde como su nombre lo indica, las células levaduriformes se desprenden y comienzan a colonizar nuevamente, repitiendo las etapas nuevamente para su desarrollo, siendo estas últimas dos etapas las más patógenas por la presencia de hifas y pseudohifas, cada etapa es descrita a mayor detalle en la **Tabla 13 (Monhsenipour & Hassanshahia, 2015; Nobile & Johnson, 2015)**.

Figura 3. Etapas en la formación de biopelícula.



Tomada de: Rodríguez *et al.*, 2020

Como fue mencionado, una etapa crucial es la dispersión, y esta representa una complicación en las infecciones provocadas por *C. albicans*, esto refiere a que las células liberadas pueden diseminarse en los tejidos del hospedero, provocando una enfermedad invasiva diseminada. Además de esto, en las etapas de mutación y dispersión, el glucocálix brinda resistencia a las células actuando como un escudo, envolviéndolas en un material complejo, siendo así una barrera física **(Nobile & Johnson, 2015)**.

Por otro lado, las etapas de crecimiento y maduración de la biopelícula de *C. albicans* ocurre en cuestión de 24 horas y puede demorar de cuatro a cinco días, y si su desarrollo no es detenido ocurre progresivamente en el orden de las fases antes mencionadas hasta desarrollarse completamente y llegar a su fase más crítica, si bien cada una de las etapas puede ser comprometida, la formación del glucocálix de la biopelícula representa una posibilidad de resistencia para *C. albicans* **(Nobile & Johnson, 2015; Tsui, et al., 2016)**.

Esta situación va relacionada con la tolerancia que le proporciona la biopelícula a *C. albicans* de no ser inhibidos por los antifúngicos, por esta razón la aparición de las biopelículas se encuentra asociada a las infecciones crónicas, y es así como representan una gran amenaza a pacientes en estado de hospitalización que tienen un estado de salud comprometido **(Koo et al., 2017; Jiang et al., 2020)**.

Finalmente, para tratar de comprender el funcionamiento de la biopelícula fúngica de *C. albicans* se han estudiado fenómenos que han sido propuestos como un mecanismo de defensa de esta. Uno de ellos es el quórum sensing, también conocido como: comunicación célula - célula, y consiste en esto mismo, y se le atribuye la resistencia a los tratamientos. El quórum más descrito es el farnesol, este es una molécula de comunicación celular que tiende a acumularse en la etapa 3 y 4 de la formación de la biopelícula antes vista, de esta forma el microambiente se mantiene organizado y realiza un buen y óptimo desarrollo **(Tsui et al., 2016)**.

Este mecanismo de quórum sensing le confiere a *C. albicans* un medio de adaptación a través de la secreción de señales autoinductoras que le permiten inducir cambios morfológicos, activación de factores de virulencia y formación de biopelícula. En la **Tabla 14** se mencionan los tipos de sustancias participantes en el quórum sensing en *C. albicans* (**Sebaa et al., 2019**).

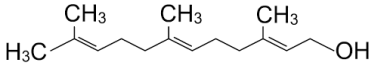
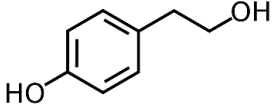
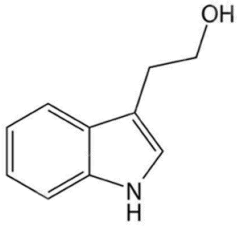
Estos estudios se han realizado con la finalidad de conocer la relación entre la formación de la biopelícula de *C. albicans* y la resistencia que se genera a la efectividad del tratamiento con antifúngicos, esto porque es una de las principales preocupaciones en la salud pública como antes ha sido mencionado (**Marielsa et al., 2017**).

4.1.4. Tratamiento con antifúngicos

Si bien existen opciones terapéuticas para tratar las infecciones provocadas por agentes fúngicos, cuando se presenta la formación de biopelícula como antes se mencionó, estos pueden disminuir o perder su efectividad, provocando la prolongación y complicación de la infección (**Mohsenipour & Hassanshahian, 2015**).

Los antifúngicos existentes para su tratamiento son los polienos, azoles, pirimidinas y equinocandinas, cada uno de ellos y su mecanismo de acción son mencionados en la **Tabla 15**. De ellos, los más recetados son los del grupo de los azoles, de manera específica el fluconazol que tiene actividad sobre el ergosterol de la membrana del hongo (**Robbins et al., 2016**).

Tabla 14. Sustancias del quórum sensing involucradas en la formación del biofilm *C. albicans*

Sustancia	Respuesta	Estructura química de la sustancia
Farnesol	<ul style="list-style-type: none"> Favorece la liberación de levaduras en la última etapa de la biopelícula Altera la fluidez de la membrana en células del hospedero 	 <chem>CC(C)=CC(C)=CC(C)=CCO</chem>
Tirosol	<ul style="list-style-type: none"> Promueve la filamentación de hifas 	 <chem>Oc1ccc(CCO)cc1</chem>
Triptofol	<ul style="list-style-type: none"> Bloquea la filamentación 	 <chem>CC(O)Cc1c[nH]c2ccccc12</chem>

Tomado de: Sebaa *et al.*, (2019)

Tabla 15. Antifúngicos y su mecanismo de acción.

Grupo	Antifúngicos	Mecanismo de acción	Actividad
Azoles	Fluconazol Miconazol Ketoconazol Itraconazol Vorioconazol	Interactúan con la 14 alfa demetilasa Impide la conversión de lanosterol a ergosterol	Altera la permeabilidad de la membrana
Polienos	Anfotericina B Nistatina	Unión al ergosterol de la membrana por afinidad Creación de poros	Altera la permeabilidad de la membrana
Equinocandinas	Caspofungina Micafungina	Interactúan con la 1,3, beta glucanosintetasa Inhiben la síntesis del glucano	Lisis celular
Pirimidinas	Fluorocitosina	Inhiben la síntesis de los ácidos nucleicos Interactúan con la enzima citosina permeasa	Inhibición celular

Tomada de: Cuenca, (2010); Lumbreras *et al.*, (2003); Rivera *et al.*, (2020); Gregorí, (2005); Cortés & Russi, (2011)

Por ejemplo, en los casos de infección por el agente *C. albicans*, debido a que es causante de infecciones nosocomiales (en un porcentaje de 45% a 75%) por su característica de poder colonizar a través de la formación de biofilm sobre las superficies de los catéteres, facilitando su contacto directo con la sangre se debe actuar con medidas profilácticas para evitar la infección antes de que ocurra, también a causa de que su incidencia es de un 75% de los casos **(De Bedout & Gómez, 2010; Dantas et al., 2015; Guzmán et al., 2011; Pellon et al., 2020)**.

Los tratamientos que se utilizan en la clínica pueden ser tópicos o sistémicos dependiendo del tipo de infección, los antifúngicos sistémicos deben ser recetados y utilizados únicamente cuando es necesario por el tipo de infección debido a su toxicidad y reacciones adversas, es por esta razón que los más utilizados son los tópicos **(Conejo et al., 2016)**.

A pesar de la existencia de muchos tipos de antifúngicos para el tratamiento de infecciones fúngicas, han surgido levaduras que han complicado el mismo. Las causas que son consideradas de este suceso son el surgimiento de levaduras resistentes, la aparición de cepas patógenas, el uso profiláctico irracional, reincidir en el mismo antifúngico para tratamiento y el aumento de las dosis de este. Como ejemplo, recientemente se han reportado casos de resistencia al tratamiento con fluconazol en México **(Gutiérrez et al., 2012; Kabir et al., 2012; Rojas et al., 2020)**.

Por otro lado, en México la cepa más aislada en un estudio fue *C. albicans* y los antifúngicos utilizados para tratarlas fueron los del grupo de los azoles, y respecto a las medidas profilácticas fue empleado el fluconazol, esta medida fue tomada para pacientes de la unidad de cuidados intensivos (UCI), si bien esta medida proporciona resultados buenos, como fue antes mencionado, puede ser una de las causas por las que se presenta resistencia a los tratamientos **(Bitew & Abebaw, 2018; Solís et al., 2014)**.

4.2. Aceites esenciales

Entonces, debido a la documentación de casos de resistencia que proporciona la formación de la biopelícula a especies como *C. albicans*, y el cuestionamiento de la efectividad de los antifúngicos, se ha llevado a la búsqueda de alternativas terapéuticas que sean más efectivas que los antifúngicos comúnmente utilizados. Un compuesto novedoso que ha mostrado resultados prometedores son los aceites esenciales, esto a causa de su propiedad lipofílica, a la cual se le atribuye la característica de actuar alterando la estructura y función de la membrana fúngica **(Jafri & Ahmad, 2020; Sakkas & Papadopoulou, 2017)**.

Los aceites esenciales son una mezcla de sustancias aromáticas provenientes de diversas partes de la planta, estas pueden ser sus hojas, flores, semillas, raíces y frutos. Estos poseen la característica de ser lipofílicos, y, por ende, poco solubles en agua y solubles en alcohol, también volátiles, y con aroma **(Bona et al., 2016; Feyaerts et al., 2018)**.

Además de sus características físicas (lipofílicas), el uso de los aceites esenciales ha sido promovido por los efectos que se han descrito en la medicina tradicional que tienen, estos efectos son actividades antisépticas y antimicrobianas, además de su uso para tratar síntomas como constipación, indigestión, tos, y cefalea. Hay estudios actuales que han demostrado que sus componentes causan daño a la membrana, por esta razón son considerados para actuar contra levaduras y hongos filamentosos **(D'agostino et al., 2019)**.

Si bien los efectos de los aceites esenciales son conocidos, se carece de información acerca de su mecanismo de acción a detalle, lo que se conoce hasta el día de hoy por los estudios realizados es que el efecto de cada aceite esencial es dependiente de su composición química, así como de la calidad de sus componentes **(Gucwa et al., 2018)**.

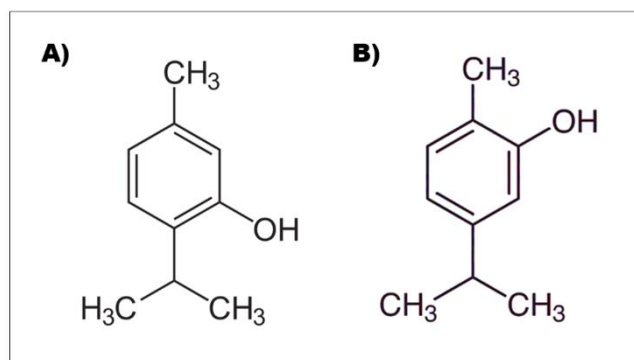
También se ha reportado que la composición y la calidad de estos es dependiente a su vez de dos clases de factores: los ambientales y los de extracción y almacenamiento. Los factores ambientales son aquellos que involucran el tiempo de cosecha, la estación y la composición del suelo, por otro lado, están aquellos

externos a la planta: su método de extracción y su almacenamiento. Dentro de los métodos de extracción se encuentran procesos como la fermentación, hidrólisis, aireación, y la destilación, considerando a este último el proceso más utilizado. Dentro de los aceites esenciales más estudiados en la actualidad se encuentran: el tomillo, clavo, albaica, limón, y orégano, en la **Tabla 16** se muestran cada uno con sus componentes (**Sakkas & Papadopoulou, 2017**).

De los estudios que se han realizado de los aceites esenciales se han observado mejores efectos en aquellos que tienen como compuestos principales al timol y al carvacrol, estos dos comparten muchas similitudes en su estructura química, estas pueden observarse en la **Figura 4**, esta similitud es a la que se le atribuye su efectividad (**Fani & Kohanteb, 2017**).

En la **Tabla 16** podemos observar como los aceites de tomillo y orégano son los que tienen en su composición a los compuestos timol y carvacrol juntos, un ejemplo de su efectividad son los resultados que se han obtenido del aceite de orégano (*Origanum vulgare*) como antibacterial frente a bacterias como *Escherichia coli*, *Listeria monocytogenes* y *Helicobacter pylori*, por otro lado, con el aceite de tomillo (*Thymus vulgaris*) se observó un efecto antifúngico frente a plagas como *Raffaelea quercus* y *Rhizoctonia solani*, demostrando así como una mayor cantidad de timol y carvacrol en el aceite esencial brinda efectividad en su acción (**Sakkas & Papadopoulou, 2017; Scalas et al., 2018**).

Figura 4. Estructuras químicas de timol y carvacrol.



A) Timol; B) Carvacrol

Tabla 16. Componentes de los aceites esenciales de tomillo, clavo, albacá, menta y orégano.

Aceite	Compuestos	Porcentaje
Tomillo	Carvacrol	8 %
	Cimeno	1 %
	Limoneno	1%
	Linalol	1 %
	Pineno	2 %
	Timol	26 %
Clavo	Cariofileno	14 %
	Copano	1 %
	Eugenol	68 %
	Humuleno	9 %
	Tolueno	3 %
Albacá	Cimeno	3 %
	Estragol	6 %
	Eucaliptol	35 %
	Ocimeno	3 %
	Pineno	1 %
Limón	Canfeno	1 %
	Citral	54 %
	Limoneno	5 %
	Terpineno	4 %
	Timol	1 %
Orégano	Carvacrol	62 %
	p cimeno	12 %
	Timol	5 %
	γ terpineno	8 %

Tomada de: Gucwa *et al.*, (2018); Sakkas & Papadopoulou, (2017); Scalas *et al.*, 2018

4.2.1. *Thymus vulgaris* y *Candida albicans*

Como antes fue mencionado *T. vulgaris* al ser un aceite esencial tiene propiedades lipofílicas, y esto le permite actuar en la estructura y función de la membrana celular por la similitud de su naturaleza. Esto ha sido observado en estudios realizados donde los componentes químicos de timol y carvacrol hicieron daño significativo a la membrana plasmática de *C. albicans*, a través de la unión al ergosterol de la membrana, causando poros, inhibiendo su crecimiento, alterando la permeabilidad y provocando muerte celular, estos efectos fueron atribuidos a la composición de estos componentes y su naturaleza lipofílica (de Castro *et al.*, 2015; Jafri & Ahmad, 2020; Rojas *et al.*, 2015).

En la **Tabla 17** se observan los componentes del aceite esencial de *T. vulgaris* y sus concentraciones, mostrando como predominan los compuestos de timol y carvacrol (Rajkowska *et al.*, 2019).

Tabla 17. Compuestos del aceite esencial de *T. vulgaris*

Compuesto	Porcentaje en el aceite
Timol	48.6 %
p cimeno	18.4 %
y terpineno	8.8 %
Carvacrol	5.5%
Linalol	3.2 %
β mirceno	1.8 %

Tomada de: Rajkowska *et al.*, (2019); Sakkas & Papadopoulou, (2017)

Además, también ha sido reportado que el aceite de orégano inhibe el crecimiento de *C. albicans*, sin embargo, no con tanta efectividad como el aceite de *T. vulgaris*. Esto es atribuido a la cantidad en porcentaje de los compuestos timol y carvacrol de cada uno, siendo esta más alta en el aceite de tomillo que en el de orégano, argumentando más el hecho de que su efectividad es dependiente de su composición **(Sakkas & Papadopoulou, 2017)**.

El mecanismo de acción a detalle de cada aceite aún no ha sido descrito, sin embargo, se ha reportado lo siguiente de los compuestos timol y carvacrol: debido a su propiedad lipofílica pueden incorporarse entre las cadenas de ácido graso de la bicapa membranal, alterando la permeabilidad de las células fúngicas **(Mandras et al., 2016)**.

4.2.2. Mecanismos de acción de los aceites esenciales y su efecto en las biopelículas

Algunos de los estudios que se han realizado son con el aceite esencial de pimienta (*Schinus terebinthifolius*) frente a la biopelícula que *C. albicans* forma en su infección bucal, si bien se reportaron efectos inhibitorios en el crecimiento de la biopelícula no se describe el mecanismo por el cual sucede esto. Otro ejemplo de estudio que se ha realizado utilizando aceites esenciales es el de la menta, o también conocida como *Minthostachys mollis*. Este aceite ha probado tener actividad antimicrobiana, y por este motivo llama a la atención a ser utilizado frente a agentes fúngicos. Se ha reportado que frente a *C. albicans* inhibe su crecimiento, sin embargo, como ya se ha mencionado antes, no se describe un mecanismo detallado de como sucede este efecto. Lo que diversos autores reportan es que la composición de los aceites esenciales utilizados, y su propiedad lipofílica es lo que les proporciona interacción con la membrana de *C. albicans* **(Kassim et al., 2018; Paucar et al., 2021)**.

Por otro lado, se han realizado estudios utilizando el aceite esencial de clavo (*Carum copticum*) y el de tomillo (*Thymus vulgaris*) frente a *C. albicans*, en ambos casos fueron presentados efectos inhibitorios, sin embargo, el aceite de *T. vulgaris* mostro mayor efectividad. Esto es atribuido a sus componentes, pues el timol y el carvacrol

se encuentran presentes en el aceite esencial de *T. vulgaris* a diferencia del aceite de *Carum copticum* donde no se encuentran (**Gucwa et al., 2018; Rajkowska et al., 2019**).

Si bien no hay un mecanismo descrito a detalle es conocido que los aceites al ser dependientes de sus componentes también lo son de su concentración, esto quiere decir que se puede conseguir observar un efecto fungistático o fungicida al igual que con los antifúngicos (**Bona et al., 2016**).

5. Conclusión

Podemos ver como los componentes encontrados en los aceites esenciales como el timol y el carvacrol tienen gran potencial de acción frente a la formación de la biopelícula de *C. albicans*, teniendo como antecedentes sus actividades frente a algunas bacterias y a algunos agentes fúngicos, así como sus usos dentro de la medicina tradicional que, si bien no cuentan con documentación que explique sus mecanismos de acción, es conocida su efectividad.

Además de esto, algunos estudios han revelado que en cantidades necesarias para que el aceite esencial de *T. vulgaris* tenga efecto antifúngico no ha provocado citotoxicidad en células de la piel como queratinocitos, dándole otra característica benéfica para su uso en piel de pacientes.

Es así como los aceites esenciales representan un área novedosa en la terapéutica profiláctica y en las estancias hospitalarias de pacientes con altos factores de riesgo.

6. Perspectivas

A razón de esta novedosa área de investigación se necesita más información sobre como los aceites esenciales actúan frente a las biopelículas para lograr explotar su potencial antifúngico, aún es necesario profundizar en su mecanismo de acción.

También se espera que en un futuro los aceites esenciales puedan ser utilizados de manera sinérgica con los antifúngicos o ser utilizados a manera profiláctica para evitar el alza de casos de resistencia de cepas fúngicas a los tratamientos tradicionales.

7. Referencias

1. Achkar J. M. & Fries B. C. (2010). *Candida* infections of the genitourinary tract, *Clinic Microbiol Rev*, 23:2, 253 - 273
2. Acosta L. T. & Cardona N. (2014). Micosis superficiales, *Rev Asoc Colomb Dermatol*, 22:4, 278 - 290
3. Bona E., Cantamessa S., Pavan M., Novello G., Massa N., Rocchetti A., Berta G. & Galamero E. (2016). Sensitivity of *Candida albicans* to essential oils: are they an alternative to antifungal agents?, *J. of Applied Microbiol.*, 121, 1530 - 1545.
4. Castillo Rangel J. M., Alvarado Benítez A. M., Vega D. C., Juárez Durán E. R. & Arenas R. (2022). Intertrigo por *Candida* spp. de grandes pliegues. Informe de 45 casos, *Dermatología CMQ*, 20:1, 12 - 15
5. Castrillón L. E., Palma A. & Padilla M. C. (2013). Biopelículas fúngicas, *Dermatol Rev Mex*, 57, 350 - 361
6. Conejo A., Martínez A., Ramírez O., Álvarez F., Hernández A., Baquero F., Alfayate S., Piñeiro R., Cilleruelo M. J., Moraga F., de Lucas R. & Calvo C. (2016). Documento de consenso SEIP-AEPap-SEPEAP sobre la etiología, el diagnóstico y el tratamiento de las infecciones cutáneas micóticas de manejo ambulatorio, *Rev Pediatr Aten Primaria*, 18:72, e149 - e172
7. Cortés J. A. & Russi J. A. (2011). Equinocandinas. *Rev Chil Infect.*, 28:6, 529 - 536
8. Cottier F. & Hall R.A. (2020). The Interchangeable Side of *Candida albicans*, *Front Cell Inft Microbiol*, 9:471, 1 – 10
9. Cuenca M. (2010). Antifúngicos en el tratamiento de las infecciones sistémicas: importancia del mecanismo de acción, espectro de actividad y resistencias, *Rev Esp Quimioter*, 23:4, 169 - 176
10. D'agostino M., Tesse N., Frippiat J. P., Machouart M. & Debourgogne A. (2019). Essential Oils and Their Natural Active Compounds Presenting Antifungal Properties. *Mol*, 24:3713, 1 - 22
11. Dalmau J., Peramiqel L., Roe E. & Puig LL. (2005). Micosis superficiales (I), *Farm Esp Salud*, 19:3, 80 - 83

12. Dantas da Silva A., Day A., Ikeh M., Kos I., Achan B. & Quinn J. (2015). Oxidative stress responses in the human fungal pathogen, *Candida albicans*, *Biomolecules*, 5, 142 - 165
13. De Bedout C. & Gómez B. L. (2010). *Candida* y candidiasis invasora: un reto continuo para su diagnóstico temprano, *Infect*, 14:S2, S159 - S171
14. De Castro R. D., de Souza T. M., Bezerra L. M., Ferreira G. L., Costa E. M. & Cavalcanti A. L. (2015). Antifungal activity and mode of action of thymol and its synergism with nystatin against *Candida* species involved with infections in the oral cavity: an in vitro study. *BMC Complement Alt Med*, 15:417, 1 - 7
15. De la Calle N., Vélez C. & Cardona N. (2012). Factores de virulencia para la infección de tejidos queratinizados por *Candida albicans* y hongos dermatofitos. *CES Med*, 26:1, 43 - 55.
16. de la Torre V. A., Martínez M. & Reséndiz J. (2014). Factores de riesgo y epidemiología de la candidemia en el Hospital Juárez de México, *Med Int Méx*, 30:2, 121 - 132
17. de Vasconcelos L. C., Correia F., dos Reis Albuquerque A. J. & de Souza Vasconcelos L. C. (2014). Cell viability of *Candida albicans* against the antifungal activity of thymol, *Brazil Dent J*, 25 (4), 277 - 281
18. del Pozo J. L. & Cantón E. (2016). Candidiasis asociada a biopelículas, *Rev Iberoam Micol*, 33:3, 176 - 183
19. Dongari B. A., Kashleva H., Dwivedi P., Diaz P., & Vasilakos J., (2009). Characterization of mucosal *Candida albicans* biofilms. *PloS one*, 4:11, 1-9
20. Ebani V. V., Nardoni S., Bertelloni F., Pistelli L. & Mancianti F. (2018). Antimicrobial activity of five essential oils against bacteria and fungi responsible for urinary tract infections, *Mol*, 23:1668, 1 - 12
21. Fani M. & Kohanteb J. (2017). In vitro antimicrobial activity of *Thymus vulgaris* essential oil against major oral pathogens, *J Evid Based Complementary Altern Med*, 22:4, 660 - 666
22. Feyaerts A. F., Mathé L., Luyten W., De Graeve S., Van Dyck K., Broekx L. & Van Dijck P. (2018). Essential oils and their components are a class of

- antifungals with potent vapour - phase - mediated anti - *Candida* activity, *Scient. Report.*, 8:3958, 1 – 10
23. Fidel P. L., Jr Yano J., Esher S. K. & Noverr M. C. (2020). Applying the Host-Microbe Damage Response Framework to *Candida* Pathogenesis: Current and Prospective Strategies to Reduce Damage, *J Fung*, 6:35, 1 - 26
24. Gregori B. S. (2005). Estructura y actividad de los antifúngicos, *Rev Cubana Farm*, 39:2, 1 – 15
25. Gucwa K., Milewski S., Dymerski T. & Szweda P. (2018). Investigation of the antifungal activity and mode of action of *Thymus vulgaris*, *Citrus limonum*, *Pelargonium graveolens*, *Cinnamomum cassia*, *Ocimum basilicum* and *Eugenia caryophyllus* essential oils, *Mol*, 23:1116, 1 – 18
26. Gutiérrez M., Araiza S., Hernández M., Chávez M., Rodríguez P. & Bonifaz A. (2012). Estudio in vitro de antimicóticos contra cepas de *Candida* aisladas de pacientes del Hospital General de México OD. *Revista Mexicana de Dermatología* 56 (2), 93 – 101.
27. Guzmán M. G. M., Ramirez C. L., Silva F., Muñoz A. F. & Castañeda R. E. (2011). Morphological analysis of *Candida albicans* biofilms produced at different pH and temperature conditions analyzed by optic and atomic force microscopy. *Rev Mex Mic*, 33, 1 – 8
28. Jafri H., & Ahmad I. (2020). *Thymus vulgaris* essential oil and thymol inhibit biofilms and interact synergistically with antifungal drugs against drug resistant strains of *Candida albicans* and *Candida tropicalis*, *J Mycol Med*, 30:1, 1 - 11
29. Jeong - Eun, K., Ji - Eun, L., Min - Jung, H., Sung - Chan, L., Seon - Mi, S., Kwon, J. H., Il - Kwon, P., (2019), Fumigant Antifungal Activity via Reactive Oxygen Species of *Thymus vulgaris* and *Satureja hortensis* Essential Oils and Constituents against *Raffaelea quercus – mongolicae* and *Rhizoctonia solani.*, *Biomol*, 9:561, 1 - 13
30. Jiang Y., Geng M. & Bai L. (2020). Targeting Biofilms Therapy: Current Research Strategies and Development Hurdles. *Micro*, 8:1222, 1 - 34
31. Kabir A. M. Hussain A. M. & Ahmad Z. (2012). *Candida albicans*: A model organism for studying fungal pathogens, *Microbiol*, 2012, 1 - 15

32. Kassim H. A., Scheuermann K., Gomes A. D. M., Sinisterra R. D. & Cortés M. E. (2018). Antifungal effect of polymeric film containing the essential oil of *Schinus terebinthifolius* on *Candida albicans* biofilms, *Rev Nac Odont*, 14:27, 1 - 9
33. Koo H., Allan R. N., Howlin R. P., Stoodley P. & Hall-Stoodley L. (2017). Targeting microbial biofilms: current and prospective therapeutic strategies. *Nat rev. Microbiol*, 15:12, 740 - 755
34. Kumari P., Mishra R., Arora N., Chatrath A., Gangwar R., Roy P. & Prasad R. (2017). Antifungal and Anti-Biofilm Activity of Essential Oil Active Components against *Cryptococcus neoformans* and *Cryptococcus laurentii*. *Front Microbiol*, 8:2161, 1 - 14
35. Lohse M. B., Gulati M., Johnson A. D. & Nobile C. J. (2018). Development and regulation of single- and multi-species *Candida albicans* biofilms, *Nat Rev Microbiol*, 16:1, 19 - 31
36. Lumbreras C., Lizasoain M. & Aguado J. M. (2003). Antifúngicos de uso sistémico, *Enferm Infecc Microbiol*, 21:7, 366 - 380
37. Mandras N., Nostro A., Roana J., Scalas D., Banche G., Ghisetti V., Del Re S., Fucale G., Cuffini A. M. & Tullio V. (2016). Liquid and vapour – phase antifungal activities of essential oils against *Candida albicans* and non – *albicans Candida*, *BMC Complement. and Alt. Med.*, 16:330, 1 - 7
38. Marielsa G., González L., Mendoza V., Ochoa M., Castrillo S., Sánchez J. & Briceño A. (2017). Capacidad de formación de biopelículas en especies del género *Candida* de procedencia clínica, *Rev Méd Risaralda*, 23:1, 4 - 9
39. Martin J. E. (2015). Candidiasis (vulvovaginal). *BMJ Clinic Evid*, 03:815, 1 - 23
40. Mohsenipour Z. & Hassanshahian M. (2015). The inhibitory effect of *Thymus vulgaris* extracts on the planktonic form and biofilm structures of six human pathogenic bacteria, *Avicenn J Phytomed*, 5:4, 309 – 318
41. Mohsenipour Z. & Hassanshahian M. (2015). The inhibitory effect of *Thymus vulgaris* extracts on the planktonic form and biofilm structures of six human pathogenic bacteria, *Avicen. J. Phytomed.*, 5:4, 309 - 318
42. Nett J.E. (2016), The Host's Reply to *Candida* Biofilm. *Path.* 5:33, 1-10

43. Nobile C. J. & Johnson A. D. (2015). *Candida albicans* Biofilms and Human Disease, *Ann Rev Microbiol*, 69, 71 - 92
44. Padilla M. C. (2003). Micosis superficiales, *Rev Fac Med UNAM*, 46:4, 134 - 137
45. Panizo M. M. & Reviákina V. (2001). Adhesinas y receptors involucrados en el fenómeno de adherencia de *Candida albicans* a las células epiteliales, *Rev Soc Ven Microbiol*, 21:1, 5 - 11
46. Paucar E., Peltroche N. & Cayo C. F. (2021). Actividad antibacteriana y antifúngica del aceite esencial de *Minthostachys mollis* frente a microorganismos de la cavidad oral, *Rev Cub Invest Biomed*, 40, 1 - 19
47. Pellon A., Sadeghi Nasab S. D. & Moyes D. L. (2020). New Insights in *Candida albicans* Innate Immunity at the Mucosa: Toxins, Epithelium, Metabolism, and Beyond, *Front Cell Infect Microbiol*, 10:81, 1 – 90
48. Pellon A., Sadeghi Nasab S. D. & Moyes D. L. (2020). New Insights in *Candida albicans* Innate Immunity at the Mucosa: Toxins, Epithelium, Metabolism, and Beyond, *Front Cell Infect Microbiol*, 10:81, 1 – 90
49. Pemán J., Zaragoza R. & Salavert M. (2013). Control y prevención de las infecciones nosocomiales y asociadas a cuidados sanitarios causadas por especies de *Candida* y otras levaduras, *Rev Esp Quimioter*, 26:4, 298 - 311
50. Perman J. & Quindós G. (2016). Aspectos actuales de las enfermedades invasoras causadas por *Candida* y otros hongos levaduriformes, *Rev Iberoam Micol*, 33:3, 133 - 139
51. Puerto J. L., García P., Márquez A., García L. & Mira J. (2001). Candidiasis orofaríngea, *Rev Diagn Biol*, 50:4, 177 - 181
52. Quindós G. (2018). Epidemiología de las micosis invasora: un paisaje en continuo cambio, *Rev Iberoam Micol*, 35:4, 171 - 178
53. Rajkowska K., Nowicka – Krawczyk P. & Kunicka – Styczynska A. (2019). Effect of clove and thyme essential oils on *Candida* biofilm formation and the oil distribution in yeast cells, *Molecul*, 24:1954, 1 - 12.
54. Rivera E., Jiménez A. U. & Manzano P. (2020). Antifúngicos poliénicos. Mecanismo de acción y aplicaciones, *Rev Fac Med UNAM*, 63:2, 7- 17

55. Robbins N., Wright G. D. & Cowen L. E. (2016). Antifungal Drugs: The Current Armamentarium and Development of New Agents. *Microbiol spect*, 4:5, 903 – 922
56. Rodriguez D. L., Quail M. M., Hernday A. D. & Nobile C. J. (2020). Transcriptional circuits regulating developmental processes in *Candida albicans*, *Front Mol Infect Microbiol*, 10:605711, 1 – 20
57. Rojas A. E., Pérez J. E., Hernández J. S. & Zapata Y., (2020). Quantitative analysis of the expression of fluconazole-resistant genes in strains of *Candida albicans* isolated from elderly people at their admission in an intensive care unit in Manizales, Colombia. Análisis cuantitativo de la expresión de genes de resistencia a fluconazol en cepas de *Candida albicans* aisladas al ingreso de adultos mayores a una unidad de cuidados intensivos de Manizales, Colombia. *Biomed Rev Inst Nac Salud*; 40:1, 153–165
58. Rojas A. J., Ortiz S. J., Jáuregui M. J., Ruiz O. J. & Almonacid R. R. (2015). Aceite esencial de *Thymus vulgaris* (tomillo), su combinación con EDTA contra *Candida albicans* y formulación de una crema. *An Fac Med*, 76:3, 235 – 240
59. Sakkas H. & Papadopoulou C. (2017). Antimicrobial activity of basil, oregano, and thyme essential oils, *J Microbiol Biotechnol*, 27:3, 429 - 438
60. Sanabria R., Fariña N., Laspina F., Balmaceda M. A. & Samudio M. (2001). Dermatofitos y hongos levaduriformes productores de micosis superficiales, *Mem Inst Investig Cienc Salud*, 1:1, 63 - 68
61. Sánchez L., Galarza C. & Matos R. (2012). Infecciones micóticas sistémicas o profundas: paracoccidioidomicosis, *Dermatol Perú*, 20:1, 1 - 16
62. Scalas D., Mandras N., Roana J., Tardugno R., Cuffini A. M., Ghisetti V., Benvenuti S. & Tullio V. (2018). Use of *Pinus Sylvestris* L. (*Pinaceae*), *Origanum vulgare* L. (*Lamiaceae*), and *Thymus vulgaris* L. (*Lamiaceae*) essential oils and their main components to enhance itraconazole activity against azole susceptible/not - susceptible *Cryptococcus neoformans* strains, *BMC Complement Alt Med*, 18:143, 1 – 13

63. Solís E., García A. C., Vicente B., Rodríguez F. & Díaz E. (2014). Tratamiento profiláctico antifúngico en pacientes críticos y en alto riesgo, *Med Int Méx*, 30:4, 425 - 434
64. Solís E., García A., Vicente B., Rodríguez F. & Díaz E. (2014). Tratamiento profiláctico antifúngico en pacientes críticos y en alto riesgo, *Med Int Méx*, 30, 425 - 434
65. Tsui C., Kong E. F. & Jabra Rizk M. A. (2016). Pathogenesis of *Candida albicans* biofilm. *Pathog Diseases*, 74:4, 1 - 13.
66. Tsui C., Kong E. F. & Jabra-Rizk M. A. (2016). Pathogenesis of *Candida albicans* biofilm, *Path diseases*, 74:4, 1 – 13
67. Vásquez E. & Arenas R. (2008). Micosis oportunistas en pacientes inmunocomprometidos, *Gac Méd Méx*, 144:2, 131 - 133
68. Voon K. C., Tze Y. L., Basir R. & Chong P. P. (2016). Dissecting *Candida albicans* infection from the perspective of *C. albicans* virulence and omics approaches on host – pathogen interaction: a review, *Int. J. Mol. Sci.*, 17:1643, 1 - 17
69. Wang Y. (2015). Looking into *Candida albicans* infection, host response, and antifungal strategies, *Virulen*, 6:4, 307 - 308
70. Wolfgang B. (2010). Candidiasis orales. Parte 1: Cuadro clínico, epidemiología y etiología, *Quintessence*, 23:10, 501 – 517

8. Anexos

Los efectos de los aceites esenciales en la formación de biopelículas fúngicas: el caso de *Candida albicans*

Los aceites esenciales son una mezcla de sustancias provenientes de diversas partes de la planta.

Son lipofílicos, solubles en alcohol, volátiles, y con aroma.

Candida albicans

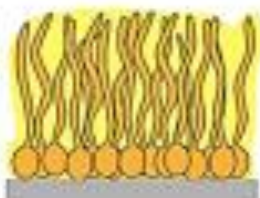
Causa: infecciones oportunistas y nosocomiales (en ambientes hospitalarios).

Pueden ser: superficiales y/o sistémicas.

De no ser tratadas pueden causar graves complicaciones, una de ellas es la generación de biopelículas.

Las biopelículas son problemas en el tratamiento con antifúngicos tradicionales, debido a esto se ha realizado la búsqueda de nuevas alternativas terapéuticas, como los aceites esenciales.

Representación gráfica de la biopelícula:



Características

La efectividad de los aceites esenciales es dependiente de sus compuestos y la calidad de ellos.

Los mejores resultados que se han observado son de los compuestos **timol** y **carvacrol**.

El aceite esencial con gran cantidad de esos compuestos es *Thymus vulgaris* (tabla).

Algunos de los efectos descritos causados por este aceite: el cambio morfológico de la membrana y fuga de citoplasma.

Tabla

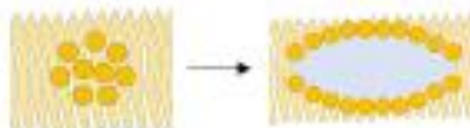
Compuestos del aceite esencial *Thymus vulgaris*

Timol	48.6 %
p cimeno	18.4 %
y terpineno	8.8 %
Carvacrol	5.5 %
Linalol	3.2 %
β mirceno	1.8 %

Thymus vulgaris

Existen estudios que prueban como el aceite de *T. vulgaris* frente a la biopelícula de *C. albicans* provoca cambios en la estructura de la biopelícula que provoca fuga de contenido intracelular y de esta forma inhibe el crecimiento de la biopelícula.

Esto a través de poros. Una representación es:



Aún no es totalmente descrito a detalle el mecanismo de acción del aceite, pero se ha descrito que este cambio estructural son poros en la membrana.

