



Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Estudios Superiores Iztacala

Plantas medicinales como una alternativa en el
Tratamiento de infecciones causadas por
Candida albicans.

SEMINARIO DE TITULACION

TOPICOS SELECTOS DE BIOLOGIA

TESINA

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE BIOLOGO

PRESENTA

SERGIO LARA RAMIREZ

DIRECTORA DE TESINA

DRA. MA. MARGARITA CANALES MARTINEZ

LOS REYES IZTACALA, TLALNEPANTLA, EDO.MEX
ABRIL 2012





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DEDICATORIAS

A mis padres por todo su apoyo durante y después de mi carrera pero sobre todo paciencia y comprensión ya que sin ello no hubiera logrado llegar hasta aquí.

A todos mis amigos y hermanos del alma Nallieli, Gustavo, Anel, Jarocho, Ara, Liliana, Víctor, Lucho, Mondragon, Greñas, Chemo, Vladis, Catriona, Adris, Dulce, Yenni, Coneja, Magdis, Ivetteque, Lucio, Elena y Víctor Molina que me han acompañado durante tanto tiempo los cuales han sido compañeros de viaje y juntos seguimos haciendo historia.

A mi entrenador Flavio que me hizo llegar muy lejos y descubrir que siempre puedo conseguir más y más.

Y a mi asesora que tuvo el valor de dirigirme en esta última etapa gracias Dra. Margarita Canales.

| ÍNDICE CONTENIDO GENERAL. | Páginas |
|--|----------------|
| <u>RESUMEN</u> | <u>5</u> |
| <u>INTRODUCCIÓN</u> | <u>6</u> |
| ❖ <u>MICOSIS</u> | |
| <u>MICOSIS POR CANDIDA ALBICANS</u> | <u>7</u> |
| <u>MORFOGÉNESIS</u> | <u>9</u> |
| <u>FORMAS CLÍNICAS DE CANDIDA ALBICANS</u> | <u>11</u> |
| <u>TRATAMIENTOS</u> | <u>12</u> |
| <u>ENZIMAS</u> | <u>14</u> |
| <u>PLANTAS MEDICINALES CON ACTIVIDAD CONTRA CANDIDA ALBICANS</u> | <u>14</u> |
| ❖ <u>MELALEUCA ALTERNIFOLIA</u> | <u>15</u> |
| ❖ <u>ALLIUM SATIVUM</u> | <u>16</u> |
| ❖ <u>EUCALYPTUS GLOBULUS</u> | <u>17</u> |
| ❖ <u>THYMUS VULGARIS Y THIMUS ZIGIS</u> | <u>18</u> |
| ❖ <u>ZEA MAYS</u> | <u>19</u> |
| <u>CONCLUSIONES</u> | <u>20</u> |
| <u>BIBLIOGRAFÍA</u> | <u>21</u> |

| ÍNDICE DE FIGURAS. | Páginas |
|---|----------------|
| <u>FIG. 1. MICOSIS EN DISTINTAS PARTES CORPORALES</u> | <u>5</u> |
| <u>FIG. 2. MICROSCOPIA ELECTRÓNICA DE TRANSMISIÓN. MORFOLOGÍA DE <i>CANDIDA</i> SP.</u> | <u>7</u> |
| <u>FIG. 2. MICROSCOPIA ELECTRÓNICA DE TRANSMISIÓN. MORFOLOGÍA DE <i>CANDIDA</i> SP.</u> | <u>9</u> |
| <u>FIG. 8 FOTOGRAFÍA DE MELALEUCA ALTERNIFOLIA.</u> | <u>15</u> |
| <u>FIG. 9 FOTOGRAFÍA DE ALLIUM SATIVUM.</u> | <u>16</u> |
| <u>FIG. 10 FOTOGRAFÍA DE EUCALYPTUS GLOBULUS.</u> | <u>17</u> |
| <u>FIG. 11 FOTOGRAFÍA DE THYMUS VULGARIS.</u> | <u>18</u> |
| <u>FIG. 12 FOTOGRAFÍA DE THIMUS ZIGIS.</u> | <u>18</u> |
| <u>FIG. 12 FOTOGRAFÍA DE ZEA MAYS.</u> | <u>19</u> |

| ÍNDICE DE CUADROS Y TABLAS. | Páginas |
|---|----------------|
| <u>FIG. 3. TABLA DE PORCENTAJES Y FRECUENCIA DE APARICIÓN DE <i>CANDIDA</i></u> | <u>9</u> |
| <u>FIG. 5 LA CANDIDIASIS Y SUS FORMAS CLÍNICAS.</u> | <u>11</u> |
| <u>FIG. 6 TABLA DE TRATAMIENTOS CASEROS CON USOS Y EFECTOS SECUNDARIOS</u> | <u>12</u> |
| <u>FIG. 7 TABLA DE TRATAMIENTOS SISTÉMICOS CON USOS Y EFECTOS SECUNDARIOS</u> | <u>13</u> |

RESUMEN.

Se denomina micosis a aquellas infecciones sufridas en animales o vegetales provocadas por un hongo. En los últimos años se ha notado un aumento considerable en cuanto a las infecciones causadas por hongos y más aún en la resistencia farmacológica que han desarrollado frente a diferentes tratamientos antimicóticos. Debido a esta situación se han buscado otras alternativas antifúngicas principalmente de origen natural como pueden ser los tratamientos a base de plantas medicinales. Una de las micosis más comunes son las causadas por *Candida albicans* la cual es considerada un comensal y que se vuelve patógeno. En el reciente estudio se exponen diferentes plantas medicinales que se pueden utilizar como un tratamiento alternativo para combatir la micosis causada por *Candida albicans*.

INTRODUCCIÓN

Las micosis son las enfermedades producidas por hongos. Existen muchos tipos de hongos pero no todos afectan al ser humano. Los que habitualmente lo afectan son aquellos que están acostumbrados a vivir en él. Si bien existen micosis superficiales y profundas, las que se ven frecuentemente en la consulta diaria son las primeras, que comprometen las capas superficiales de la piel. Pueden localizarse en cualquier parte del cuerpo como por ejemplo afectar el cuero cabelludo y manifestarse como caspa o dermatitis seborreica (Mesa et al., 2004).

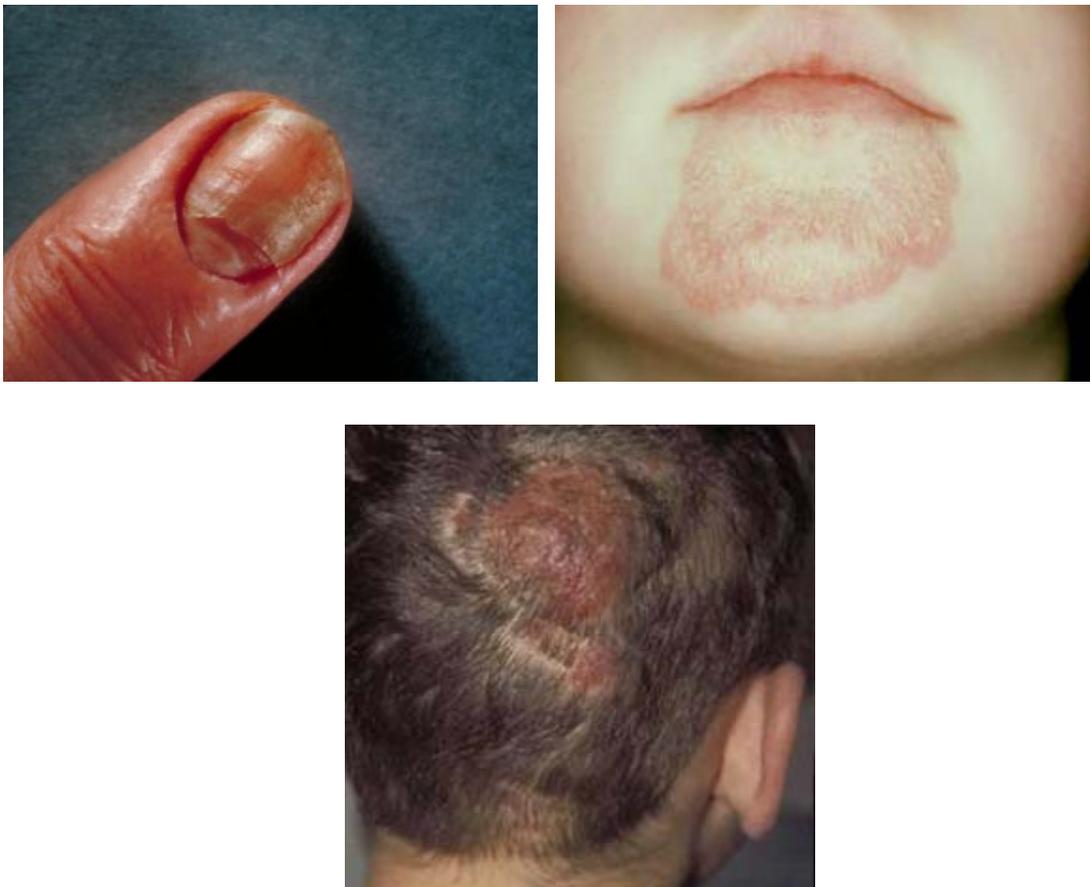


Figura. 1. Micosis en distintas partes corporales

En los últimos años las infecciones micóticas han mostrado un incremento importante en todo el mundo debido al aumento del número de pacientes

inmunodeprimidos por diversas causas, como el SIDA o la quimioterapia en pacientes con cáncer (Quindos, 2004). Los hongos más implicados en este grupo de pacientes según Loeffler et al. (2003) *Candida*, *Criptococcus Aspergillus*, *Histoplasma*, *Rhizopus*, *Mucor*, *Acremonium*, *Fusarium* y todo el grupo de los dermatofitos. Un aspecto que ha complicado la situación es el desarrollo de mecanismo de resistencia primaria y secundaria a los antimicóticos por algunas especies de hongos, explicada en mayor parte por que los fármacos son fungistáticos y por la administración prolongada de los tratamientos en el tiempo, que permite la selección de clones resistentes (Perea et al., 2002).

El papel cada vez más importante de los hongos dentro de las enfermedades infecciosas humanas ha ejercido una fuerte influencia sobre la investigación y el desarrollo de nuevos y variados fármacos con un mayor espectro de acción y menor toxicidad que los actuales (Quindos, 2004). El aumento por las infecciones por hongos, ha unido a la resistencia que han empezado a tener estos agentes a los antimicóticos, han llevado a una constante búsqueda de alternativas terapéuticas eficaces que puedan brindar más y mejores opciones en las farmacopeas actuales (Carrillo-Muñoz et al., 2001). Como alternativa en el tratamiento de estos padecimientos se utilizan antimicóticos como *fluconazol*, *itraconazol*, o *5-fluorocitosina*. Sin embargo la tasa de fracaso son superiores al 50% (Graybill, 2000).

MICOSIS PROVOCADA POR *Candida albicans*.

Candida albicans es un microorganismo muy versátil, por su capacidad para sobrevivir como comensal en varios sitios anatómicamente distintos (intestino, cavidad oral y vagina), y puede causar enfermedad cuando se le presenta la oportunidad. La limitación por nutrientes y la competencia entre bacterias y hongos (microbiota) en las superficies mucosas proporcionan una presión selectiva la cual ocasiona la eliminación de los microorganismos menos adaptados. *Candida*

albicans coloniza al huésped ocasionando daño de forma directa al activar, resistir o desviar los mecanismos de defensa del huésped (Castrillon et al., 2004).

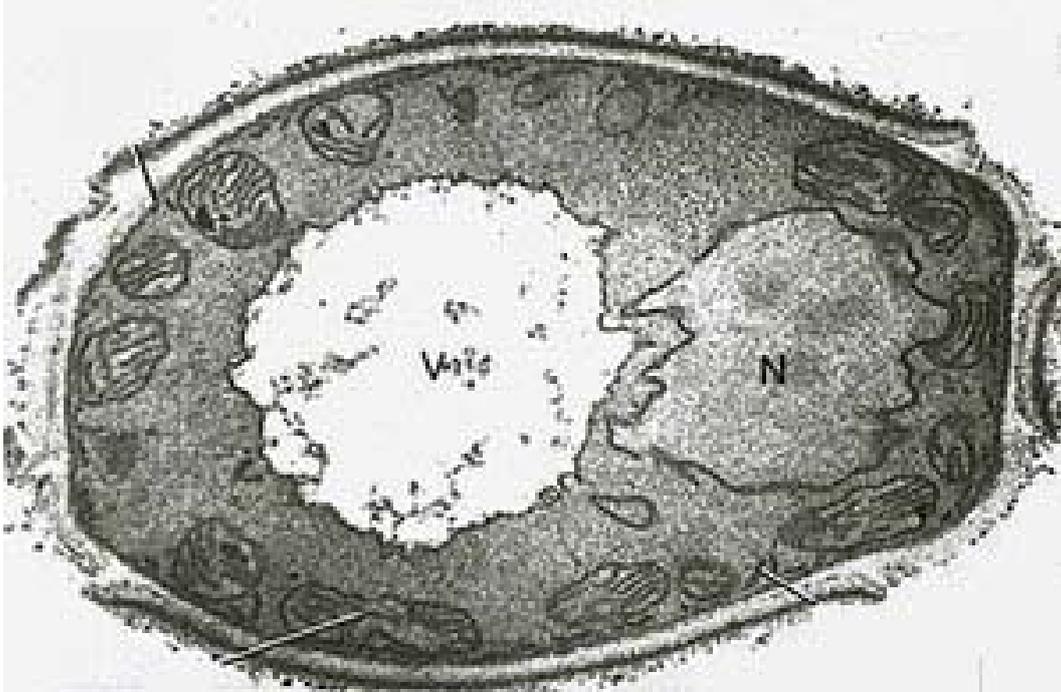


Figura. 2. Microscopía electrónica de transmisión. Morfología de *Candida* sp.

Existen diversos factores potenciales de virulencia, como la morfología celular, la actividad enzimática extracelular, el cambio fenotípico y los factores de adhesión que favorecen la formación de biopelículas.

A continuación se muestra en el cuadro 1 las diferentes especies de *Candida* con asociación patógena y la frecuencia con la cual se llegan a presentar.

Cuadro 1. Frecuencia con la que llegan a infectar las diferentes especies del género *Candida*

| Especie | Frecuencia |
|------------------------|-------------------|
| <i>C. albicans</i> | 50% |
| <i>C. tropicalis</i> | 15-30 % |
| <i>C. parapsilosis</i> | 15-30 % |
| <i>C. glabrata</i> | 15-30 % |
| <i>C. krusei</i> | -1 % |
| <i>C. guillermondi</i> | -1% |
| <i>C. lusitaniae</i> | -1% |
| <i>C. dubliniensis</i> | -1% |

Tomado de Vásquez y Sobel 2011.

MORFOGÉNESIS DE *Candida albicans*.

Candida albicans es polimórfica ya que existe en forma de levadura (blastosporas) o como filamentos (pseudohifa o hifa). Para la virulencia de *Candida albicans* es esencial la conversión de la forma unicelular de levadura al crecimiento de filamentos. La transición de levadura a hifa es uno de los atributos de virulencia que capacitan a *Candida albicans* para invadir los tejidos. El crecimiento de forma filamentosa tiene ventajas sobre la levadura en la penetración de la célula o tejido y aunque la hifa puede ser idónea para abrir la brecha entre las barreras tisulares, gracias a que su punta es el sitio de secreción de enzimas capaces de degradar proteínas, lípidos y otros componentes celulares, ésta facilita su infiltración en sustratos sólidos y tejidos (Hube y Naglik, 2005). En general las levaduras predominan durante la colonización de la mucosa en el huésped sano, pero la hifa emerge cuando las defensas de este declinan. Por lo tanto, ambas formas de

crecimiento podrían desempeñar un papel importante en la patogénesis y encontrarse en muchos microambientes diferentes en el huésped (Brown y Gow, 1999).



Figura. 3 Estructura de *Candida albicans*.

En la figura 4, se muestra una clasificación de las formas clínicas de la candidiasis.

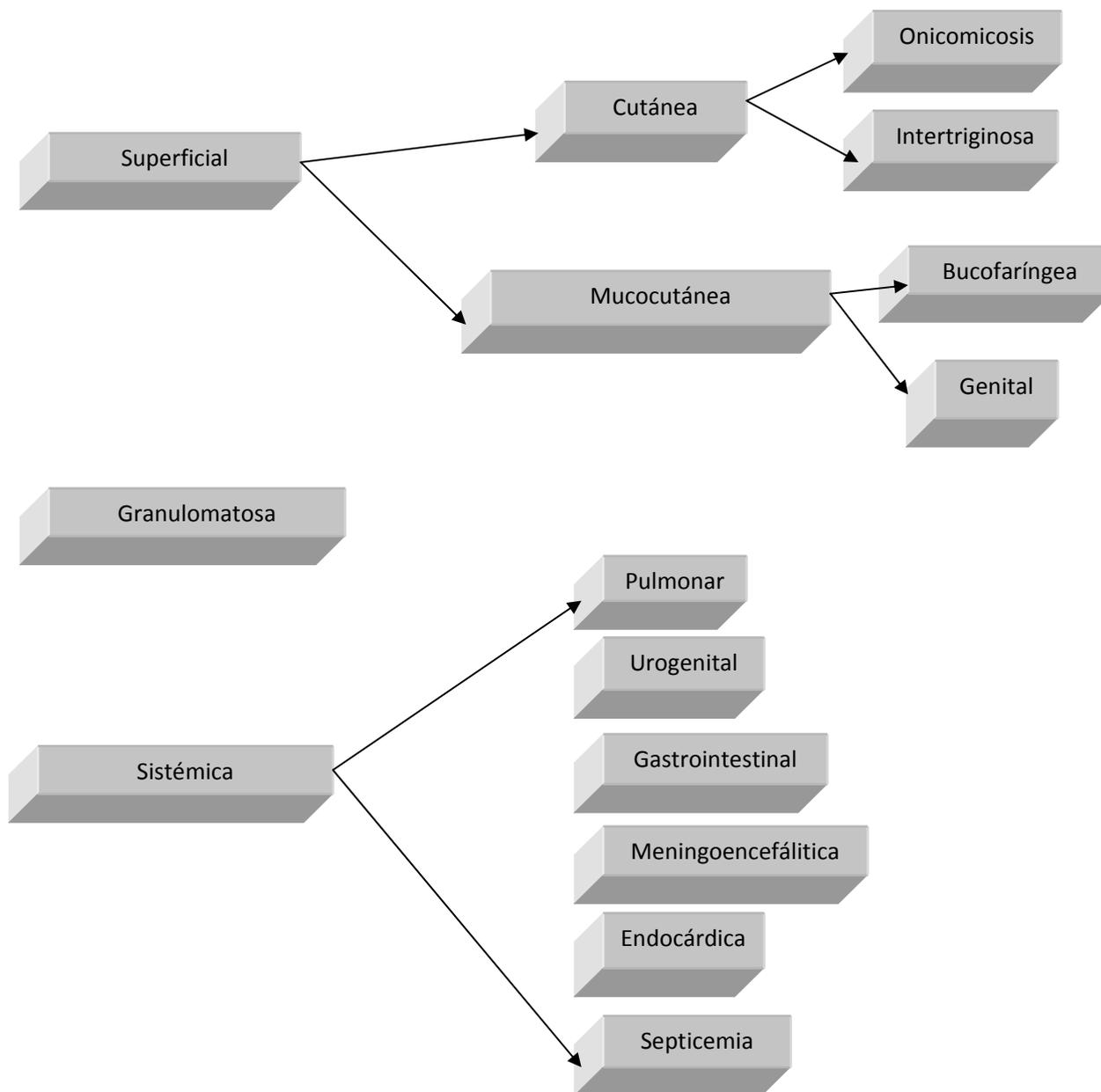


Figura. 4 La candidiasis y sus formas clínicas.

TRATAMIENTOS PARA ALIVIAR LAS INFECCIONES POR *Candida albicans*.

Cuadro 2. Tratamientos tópicos, forma de uso y efectos secundarios

| Producto | Como se usa | Efectos secundarios |
|--|--|---|
| Vinagre blanco diluido | Consiste en hacer una solución de una parte de vinagre blanco a cuatro partes de agua. Lavar la parte afectada o sumergir los pies en esta preparación durante 20 a 30 minutos | Irritación en la piel |
| Solución saturada de bicarbonato de sodio | A modo de polvo utilizar un poco de bicarbonato de sodio en la zona afectada por ejemplo entre los dedos del pie. | Irritación en la piel |
| Violeta de genciana | Se pinta la solución en la piel, en la boca o en la vulva, 2 ó 3 veces al día. | Puede irrita la piel o causar llagas cuando se use en la boca o la vagina. Deje de usarla si se desarrolla un sarpullido o una llaga. |
| Nistatina | Viene en soluciones para la boca, pomadas y cremas, talcos y tabletas vaginales. | Puede irritar la piel pero no es común. A veces la nistatina puede causar diarrea. |

Cuadro 3. Tratamientos sistémicos, forma de uso y efectos secundarios

| Producto | Como se usa | Efectos secundarios |
|-----------------------|--|--|
| Anfotericina B | <ul style="list-style-type: none"> ○ Vía de elección goteo. ○ Vía oral. ○ Vía intratecal. | <p>Puede producir fiebre y escalofríos que son frecuentes al comienzo del tratamiento</p> <p>Con frecuencia la reacción comienza 1-2 hs. después de la infusión y se prolonga por 3-4 hs, puede ser precedida por disnea y taquicardia</p> |
| Fluconazol | Vía oral. | <p>Diarrea, náuseas y vómito. Puede producir hipocalcemia, trombocitopenia y eosinofilia. Al parecer es teratógeno.</p> |
| Itraconazol | Vía oral | <p>Comunes: náuseas, vómito, diarrea, dolor abdominal e hipocalcemia, urticaria.</p> <p>Menos frecuentes: mareo, dolor de cabeza, angioedema, anafilaxia, fatiga, hipertensión.</p> <p>Raro: hepatotoxicidad.</p> |
| Ketoconazol | <p>Vía oral</p> <p>Vía cutánea</p> | <p>Alergia, caída del cabello, alteraciones endócrinas, Irregularidades menstruales, ginecomastia, puede producir incremento de aminotransferasas y hepatitis.</p> |

El empleo frecuente de compuestos azólicos ha dado origen a superinfecciones por especies resistentes como *C. krusei* y *C. glabrata* (Castañón, 2011).

ENZIMAS.

Las enzimas pueden proponerse como determinantes de virulencia en *Candida albicans*, ya que tienen la capacidad de romper polímeros que proporcionan nutrientes accesibles para el crecimiento de los hongos, así como de inactivar las moléculas útiles en la defensa del organismo. Las principales enzimas extracelulares relacionadas con la patogénesis de *Candida albicans* son las proteasas, fosfolipasas y lipasas (Castrillon et al., 2004).

PLANTAS MEDICINALES CON ACTIVIDAD CONTRA *Candida albicans*.

Las especies de plantas conocidas oscilan entre la 250, 000 y 500, 000 (Verpoorte, 1998; y Cowan, 1999). Esta riqueza es un recurso que no se aprovecha totalmente, a pesar de que su uso para aliviar diversas enfermedades es ancestral. Dicha costumbre se ha conservado hasta nuestros días, principalmente en poblaciones rurales, lo que ha permitido acumular un amplio conocimiento etno-farmacológico (Fransworth et al., 1995). Los vegetales sintetizan metabolitos secundarios, como las fitoanticipinas y las fitoalexinas, que utilizan para defenderse de las infecciones por agentes fitopatógenos, entre ellos los hongos. Por dicha razón estas moléculas pueden ser candidatas para estudios *in vitro* contra agentes micóticos implicados en infecciones humanas (Taylor, 1998).

En la actualidad se disponen de variados agentes antimicóticos obtenidos de plantas que se han probado tanto *in vitro* como en *in vivo* con muy buenos resultados. A continuación se muestran algunos ejemplos de plantas con actividad antimicótica.

Melaleuca alternifolia: Planta australiana de la cual al destilar sus hojas se obtiene el aceite esencial del árbol del té (Tea Tree Oil). Un fitofármaco que ha mostrado actividad antimicótica por la acción directa de sus componentes activos contra las estructuras de las membranas celulares. El aceite se utiliza para el tratamiento de infecciones en la piel por hongos de los géneros *Candida* y *Malassezia*. Con la aplicación tópica del aceite no se han descrito reacciones adversas, sin embargo la administración oral accidental produjo toxicidad sistémica (Carson et al., 2001; World Health Organization, 2002).



Figura. 5. Imagen de ***Melaleuca alternifolia***.

***Allium sativum* (ajo):** En sus extractos alcohólicos y sus aceites esenciales y los compuestos aislados de naturaleza sulfúrica, aislados de los bulbos se ha demostrado un importante efecto antimicótico, atribuido a los componentes activos alicina y ajoeno, sobre especies de los géneros *Candida* y *Malassezia*, *Criptococcus* y *Aspergillus* y el hongo *Paracoccidioides brasiliensis* (Ledezma et al., 2000; World Health Organization 1999).



Figura 6. Fotografía de ***Allium sativum***.

Eucalyptus globulus: También se obtienen aceites esenciales, extractos e infusiones con actividad antimicótica, a concentraciones entre el 54% y el 95% del componente activo 1,8-cineol. El uso tópico del extracto crudo y el aceite esencial producen irritaciones dérmicas y dermatitis de contacto (World Health Organization 2002).



Figura 6. Fotografía de ***Eucalyptus globulus***.

***Thymus vulgaris* y *Thimus zigis*:** Son fuentes de las moléculas timol y carvacrol, ambas con reconocido efecto desinfectante en heridas y componentes de enjuagues bucales. Así mismo, es reconocida su actividad contra *Criptococcus neoformans* y especies de *Candida*, *Aspergillus*, *Saprolegnia* y *Zygorhynchus* (De Lucca- Walsh, 2000).



Figura 7. Fotografía de ***Thymus vulgaris***.



Figura 8. Fotografía de ***Thimus zigis***.

Zea mays: En las semillas de esta planta se encuentra la proteína zeamatina, que tiene como función proteger a la planta de hongos patógenos por la capacidad de producir lisis osmótica. En el patógeno humano *Candida albicans* la molécula impide el crecimiento con una concentración mínima inhibitoria (CMI) de 0,5 mg/l (De Lucca- Walsh, 2000).



Figura 9. Fotografía de ***Zea mays***.

CONCLUSIONES.

- Las infecciones causadas por *C. albicans* ocupan un lugar importante en la población, principalmente en los hospitales.
- Las diferentes especies de plantas que existe son una amplia variedad de posibilidades para el tratamiento de diversas enfermedades y la llegada de una nueva generación de medicamentos de origen natural.
- Los medicamentos de patente utilizados para aliviar las infecciones por *C. albicans* son efectivos solo que la mayoría de ellos tiene la peculiaridad de presentar efectos secundarios importantes para los pacientes.
- Dado el surgimiento de especies de *C. albicans* resistentes a los antifúngicos, una alternativa para aliviar estas infecciones es el uso de las plantas medicinales. Por eso es necesario hacer más estudios sobre el tema ya que existe una amplia gama de plantas y de las cuales desconocemos sus propiedades medicinales.

BIBLIOGRAFÍA.

- ❖ Brown, A.J.P., Gow, N.A.R. 1999. Regulatory networks controlling *Candida albicans* morphogenesis. Trends in Microbiology 7, 333-338.
- ❖ Carson, C.F., Riley, T.V. 2001. Safety, efficacy and provenance of tea tree (*Melaleuca alternifolia*) oil. Contact Dermatitis 45, 65-67.
- ❖ Carrillo-Muñoz, A., Brio, S., Quindos, G. 2001. Una nueva generación de fármacos antifúngicos. Revista Iberoamericana de Micología 18, 2-5.
- ❖ Castañon, O.L. 2011. Candidiasis o Candidosis. Laboratorio de micología médica. Facultad de Medicina. UNAM.
- ❖ Castrillon, R.L., Palma, R.A., Padilla, D.C. 2004. Reacción inmunológica en infecciones por *Candida sp*. Dermatología Rev. Mex. 49, 140-150.
- ❖ Cowan, M.M. 1999. Plant product as antimicrobial agents. Clinical Microbiology Reviews 12, 564-582
- ❖ De Lucca, A.J. Walsh, T. 2000. Antifungal peptides: origin, activity and therapeutic potential. Revista Iberoamericana de Micología 17, 116-120.
- ❖ De Lucca, A.J. Walsh, T. 1999. Antifungal peptides: novel therapeutic compounds against emerging pathogens. Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 43. 1-11.
- ❖ Fransworth, N.R., Akerele, O., Bingel, A.S., Soejarto, D.D., Guo, Z. 1985. Medicinal plants in therapy. Bull World Health Organ 63, 965-981.
- ❖ Graybill, J.R., 2000. Changing strategies for treatment of systemic micoces. Brazilian Journal of Infectious Diseases 4, 47-54.
- ❖ Hube, B., Nglik, J., 2005. *Candida albicans* proteinases: resolving the mystery of a gene family. Microbiology 147, 1997-2005.
- ❖ Ledezma, E., Marcano, K., Jorquera, A. 2000. Efficacy of ajoene in the treatment of tinea pedis: A double-blind and comparative study with terbinafine. Journal of the American Academy of Dermatology 43, 829-832.
- ❖ med.unne.edu.ar/catedras/farmacologia/clas4to/35_antimicoticos.pdf
- ❖ Mesa, A.A.C., Bueno, S.J.A., Betancur, G.L.A. 2004. Productos naturales con actividad antimicótica. Revista Española de Quimioterapia 17, 325-331.
- ❖ Quindos, G. 2004. Las micosis en el amanecer del siglo XXI. Revista Iberoamericana de Micología 19, 1-4.
- ❖ Perea, S., Patterson, T.F. 2002. Antifungal resistance in pathogenic fungi. Clinical Infectious Diseases 35, 1073-1080.

- ❖ Taylor, C.B. 1998. Defense responses in plants and animals – More of the cell. *Plant Cell* 10, 873-876.
- ❖ Vasquez, J.A., Sobel, J.D., 2011. Candidiasis. *Essentials of Clinical Micology*. Part 3; 167-206.
- ❖ Verpoorte, R. 1998. Exploration of nature's chemodiversity: The role of secondary metabolites as leads in drug development. *Drug Discovery Today* 3, 232-238.
- ❖ World Health Organization 1999. *Bulbus allii sativy*. WHO monographs on selected medicinal plants. WHO graphics, Geneva, 16-32
- ❖ World Health Organization 2002. *Folium eucalipty*. WHO monographs on selected medicinal plants. WHO graphics, Geneva ;106-113
- ❖ World Health Organization 2002. *Aetheroleum Melaleucae alternofiliae*. WHO monographs on selected medicinal plants. WHO graphics, Geneva, 172-179.

