



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

EFFECTO ANTIFÚNGICO DE *Melaleuca alternifolia*
EN CEPAS DE *Candida sp.*

TESINA

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

CIRUJANO DENTISTA

PRESENTA:

CÉSAR IRVING PACHECO RAMÍREZ

TUTOR: C.D. VÍCTOR MANUEL MIRA MORALES

. Cd. Mx.

2019



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

A mi madre y hermano

En memoria de mi abuelo Rafael

A mi tutor el CD Víctor Manuel Mira Morales.

INDICE	pág.
Introducción	7
Objetivo	8
Capítulo 1 (Conceptos generales)	9
Características generales de los hongos	9
Morfología	9
Factores de virulencia	10
Reproducción	11
Condiciones de crecimiento	12
Estructuras somáticas	12
Candidosis	12
Capítulo 2 <i>Candida albicans</i>.	14
Características Morfológicas	14
Epidemiología	15
Patogenia	16
Manifestaciones Clínicas	17
Diagnostico	18
Tratamiento	20
Capítulo 3 Candidosis	21
Etiología	21
Oportunismo	22
Condiciones de predisposición	22
Distribución Geográfica	23
Hábitat y fuente de infección	23
Vía de entrada	24
Factores de predisposición	25
Patogenia	26
Aspectos clínicos	27
Capitulo 4 <i>Melaleuca alternifolia</i>.	30

Familia	30
Especie	30
Características	30
Localización	31
Propiedades	31
Principio activo	31
Obtención	32
Estudios de laboratorio	32
<i>Melaleuca alternifolia</i> y <i>Candida albicans</i> .	32
Conclusiones	33
Anexos	35
Bibliografía	36

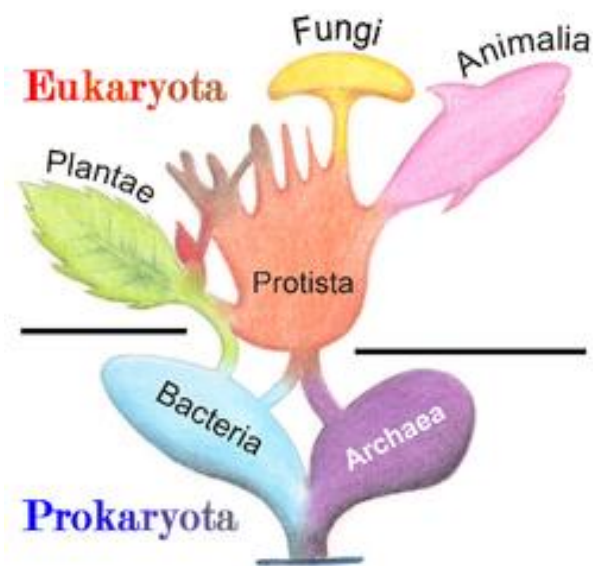
INTRODUCCIÓN

El apasionante mundo de los hongos ha estado en contacto con la humanidad desde su origen. A través de los años, estos han tenido múltiples usos y fines.

Conforme aumenta el descubrimiento de los hongos es necesario ordenarlos con base en sus características y propiedades, así surge la taxonomía.

En la actualidad surgen nuevas propuestas de clasificación de los reinos, los recientes ordenamientos están basados en las características morfológicas, fisiológicas y sobre todo de biología molecular.

Se calcula hoy en día que el reino *Fungi* existen más de 100,000 especies, además de muchas otras que están prácticamente en espera de ser descubiertas y clasificadas, sin embargo, el mundo de los hongos patógenos primarios y oportunistas se limita en promedio a 300 especies (0.4%) aunque crece con lentitud sobre todo los de tipo oportunistas. 5-8



1

REINOS <https://images.app.goo.gl/w6Fp3QG2Dbgpm4S27>

OBJETIVO

El objetivo de este trabajo es identificar el uso y propiedades del aceite esencial del árbol del té (*Melaleuca alternifolia*) en esporas de *Candida sp.* Revisión bibliográfica.

CAPITULO 1

CONCEPTOS GENERALES

CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS HONGOS

La Micología es la rama de la Biología que tiene por objetivo el estudio de los hongos. Con algunas excepciones, los integrantes del reino *Fungi* poseen las siguientes características: Son eucariontes, aerobios, macro o microscópicos, heterótrofos, la nutrición la efectúan mediante la secreción de enzimas (exoenzimas) que digieren la materia orgánica antes de ingerirla (absorción) y es almacenada en forma de glucógeno, poseen crestas mitocondriales en placa, membrana celular constituida por ergosterol, quitina como principal componente de la pared celular, la síntesis de la lisina la efectúan por el intermediario ácido alfa-amino-adípico (AAA) y se reproducen por propágulos denominados esporas.⁵

Todas esas características contribuyen a que los hongos se encuentren o invadan hábitats muy diversos (son organismos ubicuos) y cumplan una de las funciones más importantes en el ecosistema que es la degradación de material orgánico.⁵⁻¹²

MORFOLOGÍA

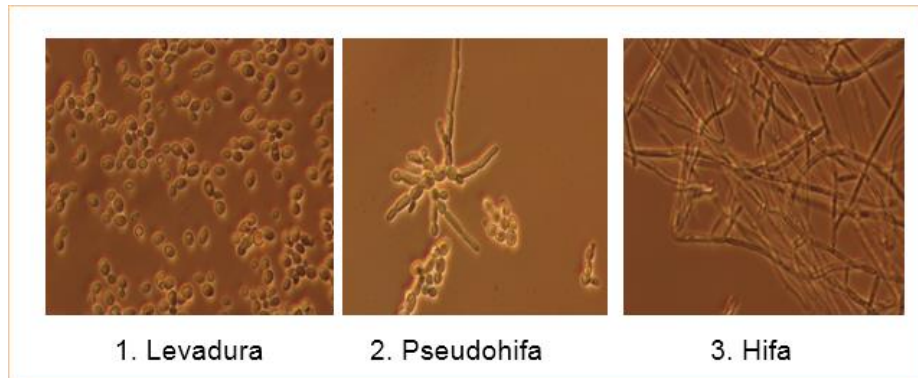
Son unidades anatómicas y de crecimiento: la hifa, en hongos pluricelulares y la levadura, en hongos unicelulares.

Las hifas son estructuras cilíndricas, cenocíticas o tabicadas (con septos), generalmente multinucleadas. Crecen por el ápice (elongación) y pueden hacerlo en cualquier dirección, incluso dentro del sustrato. Un conjunto de hifas se denomina micelio y cuando alcanzan cierto tamaño se dice que forma colonias.⁵

Las levaduras presentan formas diversas, esférica, ovoide, elipsoidal y cilíndrica; crecen de forma isodiamétrica (por todos lados) constituyendo la parte vegetativa y en poco tiempo se reproducen asexualmente por gemación, fisión binaria o fragmentación. Algunas levaduras forman cadenas, estructuras a las que se denomina pseudohifas (por lo que la agregación de varias de ellas se conoce como pseudomicelio).⁶

Las colonias generalmente son poco elevadas y de consistencia suave, cremosa, y su color oscila, en general, entre el blanco - amarillo, aunque algunas contienen pigmentos carotenoides.⁴

En la Micología Médica se consideran los hongos dimórficos. Habitualmente, en estos casos, se identifica una forma infectiva, y una forma parasitaria, la primera presente en la naturaleza, la segunda en el hospedero. 6



Formas de los hongos <https://images.app.goo.gl/2HVfMXBdCebWtbZt7m> 2

FACTORES DE VIRULENCIA

El curso de las enfermedades micóticas, lo determina la interacción del agente con los diferentes mecanismos de defensa naturales y específicos del huésped.

Las esporas o fragmentos de micelio de un hongo patógeno, pueden permanecer latentes o germinar sobre la superficie del huésped o si son inhaladas, en los alveolos de los pulmones, las hifas resultantes pueden penetrar los tejidos, colonizarlos, reproducirse y dispersarse, alterando la fisiología del huésped y causando enfermedad.

En el humano, los sistemas de defensa generalmente son efectivos, ya que la mayoría de los hongos que están en el ambiente, no causan enfermedad. El sistema inmune de los mamíferos involucra factores tanto innatos (complemento, fagocitosis, procesos inflamatorios, quimiotaxis) como adaptativos (células y anticuerpos específicos), cuya principal función es mantenernos limpios de agentes infecciosos; sin embargo, existen situaciones que debilitan esas defensas naturales o adquiridas, haciendo susceptible al huésped.7-13

Los factores de virulencia serán aquellas —propiedades”, generalmente moléculas, que permiten al hongo causar daño o enfermedad en quien lo hospeda.

El desarrollo o expresión de tales factores, comienza por estímulos externos a la célula fúngica. Esos estímulos activan cascadas de señalización que provocan compuestos protectores (p. ej: enzimas, determinantes antigénicos, receptores), causantes a su vez del desarrollo de la patogénesis. Existe una compleja red de interacciones que incluyen la participación de muchas moléculas, tanto por parte del

huésped como del hongo, que permiten la expresión de diversas vías; el resultado de esa interacción, será evaluado (enfermedad o no) según el nivel de daño causado en el huésped.⁷

REPRODUCCIÓN

Los hongos, durante la fase vegetativa (de nutrición y crecimiento), son haploides en la mayor parte de su ciclo de vida. El micelio vegetativo crece dentro o sobre el sustrato y absorbe los nutrientes; desarrolla hifas aéreas, las cuales generalmente constituyen la porción más visible de la colonia, y en las que se diferencian hifas fértiles, que son reproductivas y formadoras de esporas.²

Los hongos son organismos eucariontes con núcleos organizados, cuya membrana nuclear está bien definida; son aerobios heterótrofos y en general no motiles, sin embargo, existen algunos hongos flagelados incluidos.

Se reproducen por esporas sexuales y asexuales. ²

Tienes 2 tipos de células fúngicas: las somáticas que incluyen núcleos muy pequeños cuyo proceso de división es la mitosis ordinaria y las reproductoras que contiene núcleos muchos más grandes y su división celular es por meiosis, observándose incluso huesos cromáticos y placas metafísicas no muy diferentes a las que se presentan en las células más evolucionadas desde el punto de vista filogenético.

Al igual que otros eucariotes las células fúngicas poseen mitocondrias y sistemas endomembranosos dictiosomas o cuerpos cisternales , que para algunos autores corresponde al aparato de Golgi, los cuales derivan a microvesículas y macrovesículas ; las primeras pueden corresponder al retículo endoplasmico y son ricas en quitina-citenta , enzima de quitina principal componente de la parte célula. La membrana celular basal está bien organizada y contiene gran cantidad de esteroides; su principal componente es el ergosterol ⁸⁻¹⁷

(Precursor); esto es similar a la presencia del colesterol en la célula humana

La pared celular es una de las estructuras características, básicamente formada por quitina (N-acetil glucosamina) ,y derivados celuloideos dando gran rigidez a la misma, así como algunos glucopéptidos y manoproteínas , estos últimos proporcionan flexibilidad siendo de gran importancia para su taxonomía y propiedades antigénicas, cabe mencionar las diferencias de la pared celular fúngica respecto de otros organismos.

Los hongos no poseen cloroplastos, por tanto no son fotosintéticos ; son organismos heterótrofos debido a que no pueden manufacturar sus propios nutrientes como las bacterias su nutrición siempre es por absorción de sustancias orgánica simples o

elaboradas, se realizan de 2 maneras la primera como saprofito , cuando toman sus nutrientes de materia orgánica de materias muertas o en descomposición , y la segunda como parásitos cuando se nutren de materia viva, incluso hay algunos que llegan hacer parásitos facultativos u obligados , para su crecimiento necesitan carbohidratos como fuente de carbono sobre todo glucosa , sacarosa y maltosa; Nitrógeno(proteínas) y H₂O , precisan también de iones orgánicos más comunes en especial como nutrientes mayores: Potasio, fosforo y Magnesio y como nutrientes menores: Hierro, Cobre, Zinc, y Molibdano.¹⁷

Pueden sintetizar las vitaminas necesarias para su crecimiento y reproducción, pero haya especies que llegan hacer deficientes en estas y requieren tomarlas del medio externo sobre todo la tiamina y biotina. Tienen la capacidad para almacenar ácidos grasos acilglicéridos y glucógeno en vacuolas.¹⁷

CONDICIONES DE CRECIMIENTO

Existen circunstancias óptimas para cada especie; la mayoría de los hongos crece entre 0 y 55°C teniendo por lo general un rango ideal entre 20 y 30 °C, así tenemos los siguientes tipos, psicrófilos: 0 y 20°C temperatura óptima, mesófilos con rango de crecimiento 0 a 50°C, rango óptimo 15°C, termófilos rango ideal entre 20 y 50°C.

Los hongos oportunistas que afectan al ser humano por lo general crecen entre 35y 40°C por lo que están dentro de los grupos de los mesófilos y termófilos.

A diferencia de las bacteria los hongos son ácidofilos crecen mejor entre 5.6 y 6.8 pH la luz no es vital, sin embargo para muchas especies esta tiene un papel importante en la esporulación, en especial cuando hay alternancia de luz – oscuridad. 9-17

ESTRUCTURAS SOMÁTICAS

La mayoría de los hongos tanto como macroscópicos como microscópicos, están formados por estructuras filamentosas o elementos multicelulares; por tanto a su unidad funcional se le denomina hifa o filamento, y al conjunto de ellas micelio o talo.⁹

CANDIDOSIS

La candidiasis o candidosis es una micosis causada por diversas especies de levaduras del género *Candida albicans*.

Cualquier tejido puede ser afectado, por lo que se presentan diversos cuadros clínicos, localizados y sistémicos, cada uno asociado con el sistema inmunológico.

Las candidosis de mucosa y piel son las más frecuentes, mientras que las sistémicas son de evolución aguda o crónica y generalmente graves, con daño tisular desde inflamación apenas evidente.

Las micosis oportunistas representa todo un grupo de afecciones , que tienen en común el hecho de que sus agentes no causan daños no que algunos de ellos son con frecuencia , habitantes normales de algunos sitios del cuerpo humano ,como

puede ser piel y cavidades , pero cuando tienen oportunidad ocasionan daño .

Esta oportunidad se presenta cuando se presenta situaciones de inmunodepresión o cuando hay factores que favorecen su multiplicación en un sitio en particular ya sea una situación sistémica o local.

El empleo de algunos productos también puede llevar a esta situación, por ejemplo con los inmunosupresores, los corticoesteroides en general y otros fármacos, utilizados en las quimioterapias, todos ellos agreden de manera importante el sistema de defensa.³

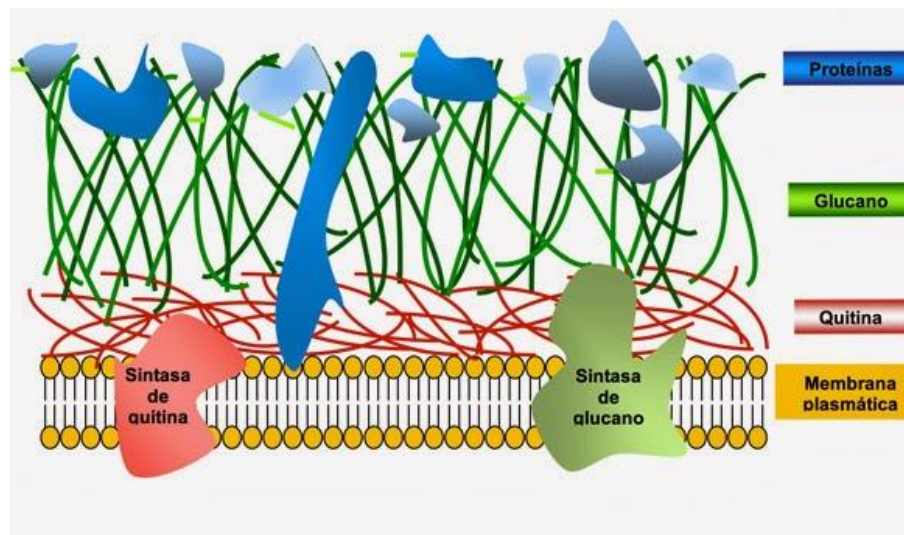
Una de las micosis oportunistas más frecuentes es la candidosis, ya que es producida por varias especies del género Candida.

CAPITULO 2

Candida albicans.

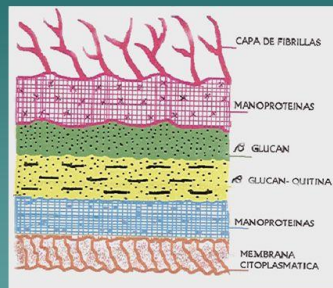
CARACTERÍSTICAS MICOLÓGICAS

Candida es un microorganismo (*m.o.*) unicelular globoso u ovoide, mide aproximadamente 3-7Mm, en *Candida Albicans* su pared contiene (2) glucano, quinina, proteínas y lípidos. *Candida* es capaz de formar una película que no solamente le confiere protección del ambiente si no que le permite realizar una transferencia horizontal de información genética como la resistencia a algún antimicótico. 4,5



Estructura de un hongo <https://images.app.goo.gl/adDce5spGKFDtUo48> 3

Candida albicans.



- ◆ Es una célula ovalada
- ◆ Constituida por una pared delgada
- ◆ Mide de 2 a 4 μm de diámetro
- ◆ Posee hifas

Pared de hongo *Candida albicans* <https://images.app.goo.gl/5XbTf2TXtrQikTxv6>

4

EPIDEMIOLOGÍA

Epidemiológicamente, la candidosis es un padecimiento que no tiene predilección en cuanto edad y sexo ataca por igual a todas las edades y a ambos sexos siempre y cuando se presenten los factores de oportunidad, la fuente de infección es el humano mismo aunque los animales también lo pueden tener como habitante normal, la vía de entrada es endógena es decir que el individuo tiene el *m.o.* en su cuerpo y de ahí invade otros tejidos cuando existe oportunidad.

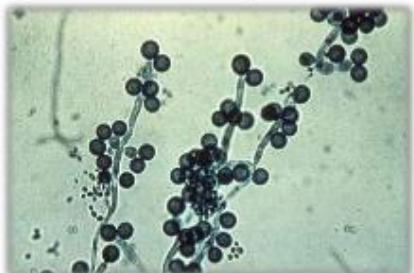
Entre los factores de oportunidad los hay a nivel local y sistémico de origen general o por enfermedades o procedimientos invasivos, los factores locales comprenden el grado de humedad, (1) maceración de la piel, actividades ocupacionales que impidan una adecuada ventilación en alguna parte de la piel, uso de prótesis etc. Entre los sistémicos incluye el uso de hormonas, anticonceptivo, antimicrobiano, esteroides citotóxicos e inmunosupresores entre otros. 5

En cuanto a las enfermedades cabe mencionar síndrome metabólico, diabetes, obesidad, enfermedades tiroideas, infecciones graves, cáncer, SIDA.

CANDIDIASIS

▪ EPIDEMIOLOGIA

CLASIFICACIÓN



REV PER GINECOL OBSTET. 2007;53:159-166

NO COMPLICADA (80 a 90%) :

La sintomatología suele ser la típica,
Las molestias esporádicas o infrecuentes,
la intensidad de leve a moderada y
La etiología más probable es el *Cándida albicans*
Ocurriendo frecuentemente en mujeres no
inmunocomprometidas.

COMPLICADA(10 a 20%):

Más de 4 infecciones por levaduras por año
Los signos y síntomas de CVV suelen ser severos
Las infecciones suelen ser por especies no-albicans
El huésped puede ser que esté comprometido
inmunológicamente.

Epidemiología <https://images.app.goo.gl/2C8tRA452XJ6PKvC6>

5

PATOGENIA

Es necesaria la presencia de factores oportunistas (5) para que se desarrolle la Candidosis, si es de forma endógena se debe a una respuesta inmune inadecuada o bien a cambios tópicos específicos en un sitio anatómico, como cambios en pH, disminución de bacterias etc.

En cambio una infección exógena requiere un inóculo muy importante, aplicado a través de sondas y catéteres o procedimientos invasivos o materiales sin esterilizar. Produce enzimas y secreta proteínas receptoras de esteroides y de hierro, por lo que el hongo se adhiere a las células epiteliales de la vagina y mucosa digestiva, fibronectina y coágulos de fibrina. 16

Después de la invasión de piel y mucosas, la levadura interactúa con los linfocitos polimorfonucleares, células que fagocitan y destruyen blastoesporas; monocitos, eosinófilos y células dendríticas que también difieren y destruyen al hongo.

Las células dendríticas y los leucocitos polimorfonucleares reconocen al hongo y liberan interleucinas mientras que los linfocitos producen interferón

La presencia de opsonina incrementa la actividades de los neutrófilos contra *Candida* el sistema de complemento tiene una participación importante frente a la levadura por la vía clásica y la vía alterna.16

En el tejido dañado se identifica un proceso inflamatorio agudo, con la presencia de infiltrado de polimorfonucleares y microabscesos; También se identifican levaduras con y sin gemación, así como pseudohifas, hay una reacción de tipo granulomatosa y necrosis con participación de histiocitos, células gigantes y células epitelioideas.1-16



Tejido granulomatoso <https://www.google.com/imgres?imgurl=https%3A%2F%2Fwww.mdsaude> 6

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

También conocida como candidemia, la más frecuente y la menos dramática es la tegumentaria que a su vez se clasifica en diferentes cuadros por su localización en candidosis oral, vulvovaginal, candidosis mucocutánea generalizada y granuloma.

La candidosis oral mejor conocida como algodoncillo es una forma que afecta exclusivamente a los niños en la cavidad bucal. Si en niño está enfermo más gravemente hay más factores de oportunismo, y aun en niños que aparentemente no tienen algún factor se llegan a presentar con frecuencia. 7

El cuadro clínico es sumamente característico, apareciendo planas blanquecinas en mucosas de lengua, carrillos y paladar, son blancas y dan un aspecto algodonoso.

En general, casi solo se circunscribe a la cavidad bucal y no está diseminada, no hay mayor problema, pudiendo haber casos en que se generalice en toda la boca.

En estos pacientes no es raro que se observen lesiones en las comisuras labiales, y a partir de estas se extiende a la piel próxima con placas eritematoescamosas muy pluriginosas.2-7



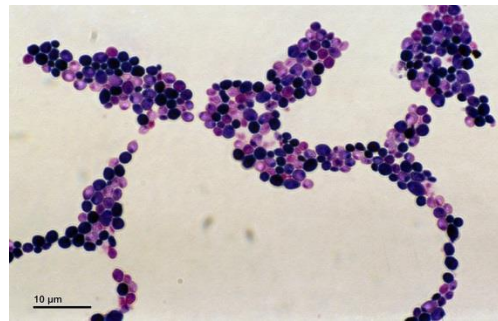
Candidosis <https://www.google.com/imgres?imgurl=https%3A%2F%2Fwww.mdsaude.com%2Fwp-> 7

DIAGNÓSTICO

Para el diagnóstico del laboratorio se procede a un examen directo a partir de cualquier producto biológico donde se sospeche la posible presencia del microorganismo en este estudio se buscan identificar blastosporas y pseudomiscelios cortos, en la elaboración de frotis teñidos, se realizan las preparaciones y donde se tiñen con tinción de Gram, Giemsa, Wright, azul de metileno o PAS . 10



8 <https://images.app.goo.gl/ovMs3TiHeoz9AjHt8>



9 <https://images.app.goo.gl/DuXnDR6ESo6q84wX9>

A la observación microscópica se identifican esporas de 3 Mm promedio, blastosporas, pseudohifas o hifas verdaderas.

El desarrollo del tubo germinativo se realiza a partir de una colonia que se toma del medio de cultivo que se coloca en 0,5ml, de suero y se incuba a 37° C, se lee a las 4 horas y se identifica la presencia de tubos germinativos de *Candida albicans* y algunas otras especies.2-11

Existen medios comerciales en los que cada especie de *Candida* que crece adquiere una pigmentación diferente, haciendo más sencilla su identificación desde el primer cultivo (10), el estudio histopatológico de biopsias también resulta de gran utilidad, ya que es posible identificar la alteraciones tisulares y las formas micóticas. Desde el punto de vista inmunológico se puede recurrir a una intradermorreacción con *Candida* y pruebas inmunoserológicas como las de precipitación, inmunofluorescencia, fijación del complemento, aglutinación, etc.2

Entre las pruebas moleculares se dispone de la reacción en cadena y de la polimerasa.



Cultivo de *Candida albicans* <https://images.app.goo.gl/QVXJrjbqfaaGGbjY8> 10

TRATAMIENTO

El tratamiento puede ser tópico o sistémico, según la forma clínica de que se trate. Entre los tratamientos tópicos se incluyen nistatina, ketoconazol, miconazol, clotrimazol, sulconazol, bifonazol e isoconazol y entre los sistémicos anfotericina B, ketoconazol, fluconazol e itraconazol 14

Como parte del manejo de esta micosis es indispensable corregir el o los factores de oportunidad que favorecen la instalación de *Candida*. 14



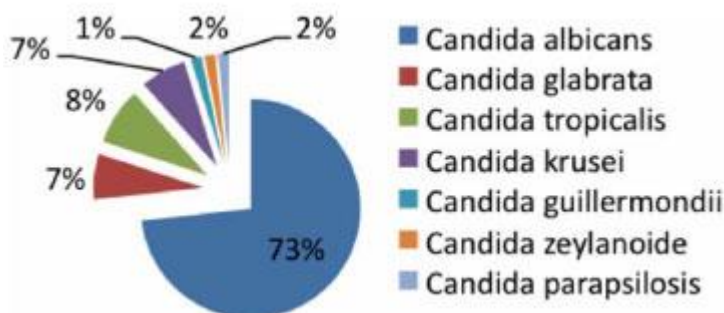
<https://images.app.goo.gl/9e3umtwS7v7KoZFo9>

11

CAPITULO 3

CANDIDOSIS

Micosis causada por diversas especies de levaduras oportunistas del género *Candida*, en especial *Candida albicans* presenta una variedad de cuadros clínicos; afecta en particular mucosas (boca, vagina, etc.), piel, uñas y de manera excepcional otros órganos como pulmones e intestino. 18



<https://images.app.goo.gl/7mh1pYJemcovpFQJ7> 12

ETIOLOGÍA

Es producida por diversas especies del género *Candida*; en la actualidad las especies más frecuentes son las siguientes *C. albicans* (40-85 %), *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. dubliniensis* *C. parapsilosis* 18.

Son micosis producidas por hongos saprófitos o saprobios que, en condiciones normales, no generan enfermedad a humanos o animales.

En la actualidad estas enfermedades, lejos de desaparecer, se incrementan día con día. Si bien es cierto que respecto de los padecimientos infecciosos endémicos cada vez se tiene un mejor control, en contraste, el oportunismo de los microorganismos se ve favorecido por el desarrollo de la tecnología, por ejemplo, el nacimiento de nuevos y cada vez más potentes antibióticos, esteroides, citotóxicos, etc.18

Así como la presencia de enfermedades hematológicas, metabólicas y el incremento de trasplantes de órganos. Siempre que se habla de oportunismo, se le relaciona directamente con factores de predisposición asociados al huésped; sin embargo, debe olvidarse que los agentes infecciosos, en este caso los hongos, también tienen un papel crucial para que la enfermedad se establezca, ya que no cualquier hongo es capaz de comportarse como oportunista.

Por tanto, para que exista una micosis por hongos patógenos oportunistas se deben presentar condiciones tanto del hospedero (paciente), como del hongo

OPORTUNISMO:

- 1 Soportar una temperatura de 37°C o más
- 2 Realizar un cambio bioquímico, debido a que las condiciones del huésped son por lo general más ricas, razón por la cual se requiere la inducción de nuevas enzimas; la adaptación a un medio que sobre todo presenta un menor potencial de reducción, así como variabilidad de pH, de acuerdo con la región anatómica que afecte.
- 3 Realizar un cambio morfológico, casi siempre con tendencia a la reducción.
- 4 Factores de virulencia propios del hongo, como son diversas enzimas (proteasas, hialuronidasas, etc.), producción de melanina y diversas sustancias que favorecen la adaptación fúngica, como la adherencia celular o la organización de grandes conglomerados de microorganismos como las películas o biofilms
- 5 Contacto con el hospedero. Hay algunos casos en los que no se requiere un contacto exógeno debido a que ciertos hongos pertenecen a la flora habitual del cuerpo; por tanto, estos tipos de enfermedades son endógenas, por ejemplo: candidosis, actinomicosis, geotricosis.⁴

PREDISPOSICIÓN

- 1 Enfermedades o procesos debilitantes. Entre las enfermedades con predisposición más común se encuentran diabetes, tuberculosis, hepatitis, etc. Entre los procesos o estados debilitantes se hallan prematuridad, embarazo, senectud y desnutrición.
- 2 Inmunodeficiencias primarias o adquiridas. Son importantes sobre todo las que comprometen o debilitan la inmunidad celular; por ejemplo, leucemia aguda crónica, linfoblástica o mieloblástica, linfomas, sarcomas, así como infección por VIH-SIDA.
- 3 Factores iatrogénicos. Tratamiento con antibióticos de amplio o de corto espectro, pero por largos periodos, debido a que disminuyen la flora habitual (bacteriana) y como consecuencia rompen el equilibrio de los microorganismos. Corticoterapia (esteroides) y quimioterapia (citotóxicos), porque disminuyen o abaten la respuesta inmune.¹⁹
- 4 Trasplantes Sobresalen los renales, hepáticos, de corazón y médula ósea, debido a que conllevan una gran manipulación quirúrgica, además del empleo de potentes inmunosupresores para evitar el rechazo al órgano trasplantado.
- 5 Cateterismo y nutrición parenteral. Pueden provocar la introducción de los microorganismos a través de los diversos fluidos del organismo y con facilidad formar películas o biofilms.¹⁹
- 6 Misceláneo. Involucra una serie de procesos que más bien son específicos de una determinada enfermedad; entre las más comunes se encuentran drogadicción, quemaduras, traumatismos, cambios de pH, algunas dermatosis pre- vias, mal estado de la dentadura, prótesis mal adaptadas, así como factores propios del clima

y ocupación. 19

Las micosis por hongos patógenos oportunistas, dependiendo del factor de predisposición y del agente etiológico, son capaces de presentarse y provocar enfermedades de todo tipo y a todos los niveles, es decir, superficiales, subcutáneas, profundas y sistémicas o generalizadas.

DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA

La candidosis es una enfermedad cosmopolita y, sin duda alguna, es la micosis que más se presenta en todo el mundo. 20

HÁBITAT Y FUENTE DE INFECCIÓN

El hábitat de las diversas especies de *Candida* es el humano algunos animales homeotérmicos. No se aísla del suelo ni de detritus vegetal; los raros aislamientos que se han hecho de estas fuentes se consideran por contaminación fecal. Diversas especies de *Candida* son componentes de la flora habitual del cuerpo; se presentan desde los primeros días del nacimiento y tienen una gran predilección por las mucosas. Se encuentran en el tracto gastrointestinal (40a 50%) y tracto respiratorio superior, habitan boca, laringe y faringe; su número en estos sitios se puede incrementar por múltiples factores, por ejemplo, la simple falta de aseo bucal.

El estómago en general no es saprofitado porque presenta un pH ácido (entre 1 y 3); en cambio, coloniza intestino delgado y grueso; de aquí que en la materia fecal y en la región perianal sea común encontrarlo.¹²

La flora intestinal compuesta por *Candida* y otras levaduras (*Saccharomyces* y *Geotrichum*) se incrementa con dietas ricas en carbohidratos, sobre todo a partir de frutas.

Las mucosas genitales son también saprofitadas. En el hombre es menos frecuente y se puede encontrar de 0 a 10 %, en cambio, en vagina, por su propia condición anatómica, *C. albicans* y *Candida spp.*, habitan en equilibrio con otros microorganismos como el bacilo de Döderlein (*Lactobacillus*); mujeres no embarazadas y, dependiendo de higiénicos, del uso de dispositivos intrauterinos, tratamientos anticonceptivos orales, entre otros, se puede encontrar un porcentaje que va desde 5 hasta 30 %. En mujeres embarazadas, la flora de *Candida* se incrementa desde 30 hasta 75 % debido, entre otras cosas, a desequilibrios con la flora bacteriana, aumento de glucógeno, cambios de pH y disminución de la respuesta inmune. 2-12

Las diversas especies de *Candida* no son frecuentes en personas sanas, aunque de vez en cuando se les ha hallado en zonas perianal, interdigital y umbilical. Cuando la piel está enferma, sobre todo por algunas dermatosis (dermatitis por contacto o del área del pañal), la flora de *Candida* se incrementa. *C. albicans* no forma parte de la flora de uñas; aislamiento de éstas por lo general indica infección. En respiratorias

superiores y urinarias se encuentra con frecuencia.19

VÍA DE ENTRADA

Debido a que *Candida albicans* y otras especies oportunistas son parte integral de la flora habitual, en general van a provocar enfermedades endógenas favorecidas por algún factor de predisposición del paciente; sin embargo, hay ocasiones en que la candidosis adquiere en forma exógena, por ejemplo, por introducción de grandes inóculos de levaduras a través de catéteres y de jeringas no estériles (por drogadicción), bien por cateterismo; *C. glabrata* y *C. parapsilosis* pueden generar infecciones exógenas nosocomiales, en especial en niños hospitalizados.

En pacientes masculinos la balanitis por *Candida* muchas veces es consecuencia de las relaciones sexuales, de manera que este tipo de candidosis se considera exógena y adquirida por transmisión sexual

La candidosis se presenta en todas las edades; es común en lactantes, lo cual se origina por infección de las mucosas durante el parto, sobre todo cuando la madre cursó con candidosis vulvovaginal en el último trimestre del embarazo; en los adultos se presenta entre la tercera y cuarta décadas de vida, aunque en ancianos también es frecuente; esto más bien está relacionado con procesos o enfermedades concomitantes. El padecimiento afecta a ambos sexos por igual: sólo los casos genitales son más frecuentes en la mujer por las condiciones anatómicas propias de la vagina. 2-17-20

En general, para esta enfermedad, la ocupación no es un factor de importancia, pero hay algunos casos específicos, en particular de candidosis interdigital y onicomicosis de las manos, que están íntimamente relacionados con la ocupación y son consecuencia de ésta, sobre todo en personas que mantienen las manos húmedas por largos periodos, como lavanderas, amasadoras de pan y tortilla, y limpiadoras de fruta y pescado. Periodo de incubación Como la candidosis es, por lo general, una enfermedad endógena y causada por hongos oportunistas, resulta casi imposible determinar este periodo. 3-16

FACTORES DE PREDISPOSICIÓN:

Puede ser cualquiera de los ya citados en concreto para el oportunismo, pero aquí se mencionan los más frecuentes y específicos para esta entidad:

1. Factores fisiológicos. Cambios de pH. De manera notable en vagina y boca, embarazo y prematurez.
2. Enfermedades o procesos debilitantes. Diabetes, tuberculosis, y desnutrición.
3. Inmunodeficiencias primarias adquiridas. Leucemias linfomas, enfermedad de Hodgkin, infección por VIH- SIDA y, para el caso específico de la candidosis mucocutánea generalizada,
4. iatrogénicos, Tratamientos prolongados con antibióticos, corticoesteroides y citotóxicos; tratamientos anticonceptivos orales y dispositivos intrauterinos. Cateterismo y procesos quirúrgicos invasivos.
5. Misceláneo. Dermatitis inflamatorias previas (dermatitis por contacto y del área del pañal), traumatismos ungueales, mal estado de la dentadura, prótesis dentales mal adaptadas y humedad. 1-14



Dermatitis Inflamatoria <https://images.app.goo.gl/xZfwG5SorvYBrRqy7> 13

PATOGENIA

Considerada como una clásica enfermedad producida por hongos patógenos oportunistas, la candidosis requiere forzosamente de factores predisponentes; la mayor parte de las veces se origina de manera endógena, casi siempre atribuible a dos procesos: el desequilibrio de la flora microbiana, que favorece el incremento de levaduras de *Candida*, lo cual se puede deber a cambios en el pH, acumulación de nutrientes como el glucógeno, o la disminución de la flora bacteriana por antibióticos; o bien debido a enfermedades o procesos que influyan en la respuesta inmune, sobre todo a nivel celular, por ejemplo defectos en el número o función de leucocitos polimorfonucleares y linfocitos T y B

Los casos exógenos siempre se inician por el ingreso al organismo de grandes cantidades de levaduras ejemplo, vía cateterismo o drogadicción

En los que se inoculan los microorganismos de manera directa al torrente circulatorio. 9-15

En el desarrollo del padecimiento influyen una serie de factores que actúan de manera coordinada; los más importantes son los siguientes:

a) Adaptación al pH. Las diversas especies de *Candida* tienen una gran adaptación a diversos medios y sustratos; así, la capacidad de soportar los cambios del pH es el mejor ejemplo. Esta propiedad está regida por dos genes (PHR1 y PHR2); ambos se activan o inactivan en diferentes condiciones; el primero se activa en pH neutro ligeramente básico (cuando está en sangre o piel alcalinizada) y se inactiva en medio ácido, activándose a su vez el segundo (por ejemplo en vagina).

b) Adhesinas. Son una serie de sustancias que influyen en la adaptación o adhesión de la levadura; su presencia está bien comprobada en *C. albicans* y *C. glabrata*. Las más importantes son las manoproteínas, las mananas y por parte de las células receptoras o del hospedero, las manoproteínas de superficie tipo lectina, las cuales están reguladas por genes específicos.

c) Enzimas. Se han reportado como factores de virulencia de las especies de *Candida* a diversas enzimas; las más importantes son: queratinasas, peptidasas, hemolisinas, proteasas y hialuronidasas. En forma específica: aspartil proteinasa secretora, fosfolipasas y lipasas

d) Transición morfológica. Es la capacidad que tienen estas levaduras de cambiar morfológicamente de blastoconidia a pseudohifa e hifa. Este cambio es estimulado por las condiciones ambientales y se considera uno de los factores de patogenicidad o virulencia más significativos. Es preciso enfatizar que esta propiedad hace que dichas levaduras se comporten como hongos dimórficos; las formas de pseudofilamentos y filamentos son las que marcan infección.

Este proceso tiene excepción en *C. glabrata*, que no sufre cambios morfológicos, por lo que se considera una levadura monomórfica, muy parecida a *Saccharomyces*.

e) Switching fenotípico. Entendido como la capacidad que tienen estas levaduras de hacer grandes cambios fenotípicos, como son diferencias en la macromorfología colonial (colonias lisas, rugosas), y cambios en la antigenicidad, como aumento o disminución en la producción de enzimas y toxinas. Este fenómeno de cambio fenotípico se da a manera de una estrategia del agente frente a las diferentes células que ataca y medios que soporta.

f) Formación de biopelículas o biofilms.

Es una propiedad de patogenicidad, la cual presentan diversos agentes, como las bacterias *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas sp.* y otras levaduras.

Una biopelícula es una comunidad de microorganismos adheridos a una superficie que permanecen unidos con fuerza por sustancias poliméricas secretadas por ellos mismos.

Esta conformación le da alta capacidad defensiva, persistencia y mayor resistencia al ataque de los antibióticos y antimicóticos. *C. albicans* y *C. parapsilosis* son las dos especies con mayor capacidad de formar estas películas. Las localizaciones donde se ha estudiado este fenómeno son: mucosa oral, vaginal e incluso catéteres; se calcula que en promedio 50 % de las infecciones tiene origen en una biopelícula; de aquí la importancia para su estudio 1-4-16

ASPECTOS CLINICOS

La candidosis es una de las infecciones más frecuentes y polimórficas que atacan al hombre; su nivel de profundidad y gravedad no depende tanto del agente etiológico en sí, sino del factor de predisposición con el que se asocie.

La forma aguda es frecuente en niños recién nacidos por la falta regulación de pH se contrae por un fuerte inóculo adquirido a través del canal del parto, sobre todo cuando la madre ha presentado candidosis vaginal en el último trimestre del embarazo, que se calcula ocurre en 30 % de los embarazos. En los adultos se manifiesta ya sea de forma aguda o crónica, por lo regular en diabéticos o después de tratamientos antibacterianos prolongados.³

Candidosis oral aguda Seudomembranosa

Es la variedad clínica más común trush o algodoncillo, se presenta en lengua (glositis), puede afectar también encías, paladar invadir toda la boca (estomatitis).

La morfología típica de placas seudomembranosas, cremosas y blanquecinas, con fondo eritematoso, que simulan restos de leche o crema. La sintomatología más común es ardor y dolor, que por lo general impiden la alimentación, en particular en los niños.



Trush <https://images.app.goo.gl/zpb4J6rjDRaUwXoP6> 14

Atrófica aguda.

Se presenta más en paladar y es propia de pacientes bajo antibioticoterapia prolongada. 5



Candidosis atrófica <https://images.app.goo.gl/1sUpo8ucW1qmDp7m8> 15

Candidosis oral crónica

Hiperplásica o "lengua vellosa". Cuando el cuadro clínico se hace crónico es posible ver parasitación completa de la lengua, lo que da el aspecto de una "lengua vellosa"; se manifiesta sobre todo en los bordes laterales de la lengua y en la mucosa yugal, llegando a ser indistinguible de la de origen viral (por virus de Epstein-Barr); además pueden presentarse fisuras y úlceras muy dolorosas.

En raras ocasiones se puede presentar, dando una parasitación negra, a lo que se denomina "lengua negra vellosa"; ésta se observa con más frecuencia en pacientes con VIH-SIDA o en fumadores por el depósito de la nicotina.7



Lengua vellosa <https://images.app.goo.gl/EZ4Ym9WZJUhvWUrs8> 16

CAPITULO 4

Melaleuca alternifolia.

Melaleuca alternifolia, comúnmente conocida como árbol del té de hoja estrecha, es una especie de arbusto de la **familia Mirtaceae**

Las especies son generalmente arbustos y los árboles que crecen de 2 hasta 30m de altura, a menudo presentan una corteza que se desprende en placas escamosas. Las hojas son perennes, dispuestas alternas, de ovaladas a lanceoladas, de 1 a 25 centímetros de largo y de 0.5 a 7 centímetros de ancho, con un borde entero, verde oscuras a gris verdosas.¹⁸

Características

Las flores se producen en racimos densos a lo largo de los tallos, cada flor con los pétalos pequeños finos y un paquete apretado de estambres. El color de la flor varía de blanco a amarillo o a verdoso rosado, rojo, pálido. La fruta es una cápsula pequeña que contiene numerosas y diminutas semillas.¹⁸



Melaleuca alternifolia <https://images.app.goo.gl/xFspeignqwZB1P2VA> 17

Localización

En la naturaleza, las plantas de *Melaleuca* se encuentran generalmente en bosque, arbolado o matorral abierto, particularmente a lo largo de arroyos y de los bordes de los pantanos.

Propiedades

El aceite esencial obtenido de la destilación de la planta *Melaleuca alternifolia* compuesto por más de 100 elementos, sobre todo monoterpenos, sesquiterpenos y sus alcoholes. Este aceite natural es antiséptico, fungicida y bactericida muy eficiente que posee muchas aplicaciones tanto en la salud como en la industria cosmética.²

El aceite del árbol tiene amplia aplicación como antiséptico de uso general para el cuidado de la piel. Es particularmente útil en el cuidado de la piel contra hongos y levaduras dermatofitos y bacterias. 17-18

Originario de Australia,

Al aceite esencial del árbol del té se le atribuyen ciertas propiedades, como:

- Antiséptico, antifúngico y antibiótico.
- Cicatrizante en general.
- Se usa como antiséptico y desodorante en champús y jabones comerciales.
- Se utiliza para el tratamiento cosmético de algunas afecciones de la piel (barros, raspaduras, etc.).
- Para mejorar afecciones leves de la garganta y boca haciendo gárgaras con unas gotas de aceite del árbol del té y un poco de agua.¹⁸

Principio Activo

Las moléculas terpinen-4-ol y 1,8-cineol, presentes en el aceite esencial del árbol del té, parecen haber mostrado actividad antimicótica contra hongos del género *Candida*, *Malassezia*, y otros hongos dermatofitos. Otras publicaciones, mencionan las propiedades antimicrobianas y antiinflamatorias que poseen algunos de los cien terpenos y alcoholes presentes en el aceite esencial. Algunos de estos compuestos naturales parecen tener actividad frente a *Staphylococcus aureus*, un importante patógeno relacionado con un gran número de infecciones humanas, bacteriemias, infecciones de heridas, de la piel y de los tejidos blandos

El principio activo es el aceite esencial (*Melaleuca alternifolia*), un líquido transparente, de incoloro a color ámbar pálido, con un olor fuerte característico. Se obtiene de las hojas y ramas frescas por destilación.⁸⁻¹⁹

Este aceite es una mezcla compleja de un centenar de componentes. Los principales componentes químicos son alcoholes mono y sesquiterpénicos:

- Terpineno-4-ol (29–45%)
- γ -terpina (10–28%)
- α -terpina (2,7–13%)
- 1,8-cineol (4,5–16,5%)

Obtención

El aceite del árbol del té se obtiene por destilación de las hojas de *Melaleuca alternifolia*. Se considera que el aceite del árbol del té tiene propiedades antisépticas y se ha usado tradicionalmente para prevenir y tratar infecciones. Si bien se ha demostrado con numerosos estudios de laboratorio que el aceite del árbol del té tiene propiedades antimicrobianas (probablemente debido al compuesto terpineno-4-ol), solamente se han publicado un pequeño número de estudios de buena calidad en humanos. Los estudios en humanos se han enfocado en el uso tópico del aceite del árbol del té para infecciones fúngicas (entre las que se incluyen infecciones por hongos en las uñas y pie de atleta), acné e infecciones vaginales. Sin embargo, falta evidencia definitiva disponible en el uso del aceite del árbol del té en ninguna de estas afecciones y se requieren estudios futuros. 19

Se debe evitar el consumo por vía oral del aceite del árbol del té, ya que se han publicado reportes de toxicidad. Se ha reportado que cuando se aplica a la piel, el aceite del árbol del té ha resultado ser ligeramente irritante y se ha asociado con el desarrollo de dermatitis alérgica por contacto, lo cual puede limitar su potencial como agente tópico en algunos pacientes. 19

En estudios de laboratorio, el aceite del árbol del té demostró que puede matar hongos y levadura como la *Candida albicans*. Sin embargo, en este momento no existe suficiente información disponible de los estudios en humanos para hacer recomendaciones a favor o en contra de este uso del aceite del árbol del té.

Los aceites esenciales son sustancias antisépticas producidas por las plantas. El aceite del árbol del té es el aceite esencial obtenido por destilación al vapor de la planta nativa australiana *Melaleuca alternifolia* y se usa medicinalmente como un antiséptico tópico. Tiene un amplio espectro de actividad antimicrobiana contra una amplia gama de bacterias, virus y hongos, incluidas las levaduras y los dermatofitos, es una mezcla de más de 100 compuestos diferentes, principalmente terpenos (principalmente monoterpenos y sesquiterpenos). 18

Melaleuca alternifolia* y *Candida albicans

La evolución de los microorganismos resistentes a muchos medicamentos se ha convertido en un gran desafío para la comunidad científica de todo el mundo. Motivada por la gravedad de tal situación, la Organización Mundial de la Salud

publicó un informe en 2014 con el objetivo de proporcionar información actualizada sobre este escenario crítico. Entre los microorganismos más preocupantes, las especies del género *Candida* han mostrado una alta tasa de resistencia a los antifúngicos. Por lo tanto, el objetivo de esta revisión es mostrar que el uso de productos naturales (extractos o biomoléculas aisladas), junto con la terapia antifúngica convencional, puede ser una estrategia muy prometedora para superar la multiresistencia microbiana. Algunas alternativas prometedoras son los aceites esenciales de *Melaleuca alternifolia* (compuesta principalmente de terpinen-4-ol, un tipo de monoterpeno). Las infecciones por hongos son responsables de muchas muertes en todo el mundo, además de contribuir a los gastos significativos en salud pública. Entre los posibles agentes etiológicos, *Candida spp.* Se destacan por su relevancia y prevalencia 5

Los componentes naturales contenidos en *Melaleuca Alternifolia* ofrecen múltiples modos de acción sobre las células de hongos y bacterias.

La actividad fungicida y antimicrobiana del extracto de *Melaleuca alternifolia* contra hongos patógenos es consecuencia de su capacidad de alterar la barrera de permeabilidad de las estructuras de membrana de organismos vivos en diferentes sitios de acción: 8

1. Destruye la integridad celular.
2. Aumentan la permeabilidad de membranas.
3. Causan pérdida de citoplasma.
4. Inhiben la respiración y procesos de transporte de iones.

Candida albicans es una causa importante de infecciones orales y esofágicas en pacientes inmunocomprometidos con hiposalivación, diabetes mellitus y uso prolongado de antibióticos o medicamentos inmunosupresores. También se sabe ahora que hasta el 90% de los pacientes con virus de inmunodeficiencia humana la infección o el SIDA sufren de candidiasis orofaríngea. Las candidiasis orales por lo general pueden tratarse mediante la administración tópica de agentes antifúngicos de tipo azol, pero el uso a largo plazo de azoles antifúngicos da como resultado la candidiasis resistente a azol. Por lo tanto, el desarrollo de Se necesitan nuevos tipos de agentes antifúngicos distintos de los azoles. 16-18

CONCLUSIONES

La prospección de biomoléculas y productos naturales es claramente una estrategia importante para descubrir y poner a disposición nuevos medicamentos para el tratamiento de diferentes enfermedades, así como para aumentar la actividad de

medicamentos comunes a través del sinergismo, que puede considerarse una estrategia prometedora para vencer el alarmante actual fármaco multiresistente del escenario.

En este contexto, se ha demostrado que *M. alternifolia*, lactoferrina y quitosán son opciones viables en el tratamiento de infecciones fúngicas, principalmente contra *Candida spp.*, Cuando se usan en asociación o no con medicamentos antimicrobianos. Esto es especialmente importante porque *Candida* ha conducido a una alta tasa de mortalidad en todo el mundo. Por lo tanto, los estudios han indicado la factibilidad de usar productos sintéticos y naturales en combinación para mejorar su actividad a través del sinergismo y superar el problema de la multiresistencia microbiana.

ANEXOS

Glosario

- 1 Maceración: Ablandamiento de un cuerpo solido humedeciéndolo, en medicina es el reblandecimiento de tejido debido a un contacto prolongado con líquidos ejemplo sudor.
- 2 Glucano: Polisacáridos unidos por unidades monómeras entre sí por medio de enlaces glucosídicos, función de almacenamiento energético y función celular
- 3 Interferón: grupo de proteínas secretadas por células hospederas como respuesta a patógenos
- 4 Candidemia, presencia de levaduras del género Cándida en sangre.
- 5 Pruriginosa, padecimiento cutáneo que provoca comezón

Imágenes

- Imagen 1 <https://images.app.goo.gl/w6Fp3QG2Dbgpm4S27>
- Imagen 2 <https://images.app.goo.gl/2HVfMXBdCebWtbZt7m>
- Imagen 3 <https://images.app.goo.gl/adDce5spGKFDtUo48>
- Imagen 4 <https://images.app.goo.gl/5XbTf2TXtrQikTxv6>
- Imagen 5 <https://images.app.goo.gl/2C8tRA452XJ6PKvC6>
- Imagen 6 <https://www.google.com/imgres?imgurl=https%3A%2F%2Fwww.mdsau.de>
- Imagen 7 <https://www.google.com/imgres?imgurl=https%3A%2F%2Fwww.mdsau.de.com%2Fwp->
- Imagen 8 <https://images.app.goo.gl/ovMs3TiHeoz9AjHt8>
- Imagen 9 <https://images.app.goo.gl/DuXnDR6ESo6q84wX9>
- Imagen 10 <https://images.app.goo.gl/QVXJrjbqfaaGGbjY8>
- Imagen 11 <https://images.app.goo.gl/9e3umtwS7v7KoZFo9>
- Imagen 12 <https://images.app.goo.gl/7mh1pYJemcovpFQJ7>
- Imagen 13 <https://images.app.goo.gl/xZfwG5SorvYBrRqy7>
- Imagen 14 <https://images.app.goo.gl/zpb4J6rjDRaUwXoP6>
- Imagen 15 <https://images.app.goo.gl/1sUpo8ucW1qmDp7m8>
- Imagen 16 <https://images.app.goo.gl/EZ4Ym9WZJUhvWUrs8>
- Imagen 17 <https://images.app.goo.gl/xFspeiqnqwZB1P2VA>

BIBLIOGRAFÍA

1 Lorena de Oliveira Felipe *, Willer Ferreira da Silva Júnior, Katialaine Corrêa de Araújo, Daniela Leite Fabrin Lactoferrin, chitosan and Melaleuca alternifolia— natural products that show promise in candidiasis treatment. Brazilian Journal of Microbiology.,49,2018,p3-6.

2 Vanessa Maria de Campos Rasteiro, Anna Carolina Borges Pereira da Costa, Cássia Fernandes Araújo, Patrícia Pimentel de Barros, Rodnei Dennis Rossoni* Ana Lia Anbinder, Antonio Olavo Cardoso Jorge and Juliana Campos Junqueira Essential oil of Melaleuca alternifolia for the treatment of oral candidiasis induced in an immunosuppressed mouse model, de Campos Rasteiro et al. BMC Complementary and Alternative Medicine 2014, 14:489

3 Kentaro Ninomiya,* Naho Maruyama Shigeharu Inoue, Hiroko Ishibashi,,† Toshio Takizawa, Haruyuki Oshima, and Shigeru Abea,c The Essential Oil of Melaleuca alternifolia (Tea Tree Oil) and Its Main Component, Terpinen-4-ol Protect Mice from Experimental Oral Candidiasis June 2012.

4 María Emilia Carretero Accame. Brophy JJ, Davies NW, Southwell IA et al. Gas chromatographic quality control for oil of Melaleuca terpinen-4-ol type (Australian tea tree). J Agric Food Chem 1989, 37: 1330-5. El árbol del té.

5 J. Alexandro Bonifaz Trujillo. Micología Medica Básica.4edición, Mc Graw Hill México.2012,p 321-340.

6 Romero Cabello Raúl, Romero Feregrino Raúl, Romero Feregrino Rodrigo, Microbiología y Parasitología Humana,Bases etiológicas de las enfermedades infecciosas y parasitarias, 4 edición, México,p 891-898.

7 AURELIA N. SUDJANA * , CHRISTINE F. CARSON * , KERRY C. CARSON † , THOMAS V. RILEY † KATHERINE A. HAMMER *Candida albicans* adhesion to human epithelial cells and polystyrene and formation of biofilm is reduced by sub-inhibitory *Melaleuca alternifolia* (tea tree) essential oil. Medical Mycology November 2012, 50, 863–870

8 L. Quihui-Cota G.G. Morales-Figueroa¹, E. Valbuena-Gregorio², J. C. Campos-García N.P. Silva-Beltrán, M.A. López-Mata Membrana de Quitosano con Aceites Esenciales de Romero y Árbol de Té: Potencial como Biomaterial Membrane of chitosan with essential oils of Romero and Tree of Tea: Potential as biomaterial Vol. 38 | No. 1 | ENERO - ABRIL 2017 | pp 255-264

9 Sécurité. INRS. BAse d'OBservation des Agents Biologiques. Institut National de Recherche et de Sécurité (INRS). Candidoses *Monilia albicans*, *Oidium albicans*- Actualizado a 23 de septiembre de 2012pp23,32

10 K. A. Hammer¹C. F. Carson¹ and T. V. Riley, Antifungal effects of *Melaleuca alternifolia* (tea tree) oil and its components on *Candida albicans*, *Candida glabrata* and *Saccharomyces cerevisiae* *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* (2004) 53, 1081–1085DOI: 10.1093/jac/dkh243 Advance Access publication 12 May 2004 pp2325

11 Yáñez-Rueda, Xiomara; Betancur-Galvis, Liliana; Agudelo-Gómez, Lee Solbay; Zapata, Maria Bibiana Correa-Royero, Julieth; Mesa-Arango, Ana Cecilia; Stashenko, Elena Composición química y actividad biológica de aceites esenciales de *Calycolpus moritzianus* recolectado en el Norte de Santander, Colombia *Revista de la Universidad Industrial de Santander. Salud*, vol. 41, núm. 3, septiembre-diciembre, 2009, pp. 259-267

12 Jose A. Vazquez, Maria T. Arganoza, Dina Boikov, Julie K. Vaishampayan and Robert A. Akins Wayne State University School of Medicine, Department of Medicine, Division of Infectious Diseases, and Department of Molecular Biology and Biochemistry, Detroit, Michigan In vitro susceptibilities of *Candida* and *Aspergillus* species to *Melaleuca alternifolia* (tea tree) oil *Rev Iberoam Micol* 2000; 17: 60-63 pp23-24

13 Yuri W. CAVALCANTI Leopoldina F. D. ALMEIDA -Wilton W. N. PADILHA, Atividade Antifúngica de Três Óleos Essenciais Sobre Cepas de *Candida* Antifungal Activity of Three Essential Oils on *Candida* Strains *Rev Odontol Bras Central* 2011-pp56

14 P. H. Hart C. Brand¹, C. F. Carson², T.V. Riley², R. H. Prager and J. J. Finlay-Jones, Terpinen-4-ol, the main component of the essential oil of *Melaleuca alternifolia* (tea tree oil), suppresses inflammatory mediator production by activated human monocytes *Receive January 2000; returned for revision 11 May 2000; accepted by R. O. Day 21 June 2000,pp78*

15 Xingchen Zhao, Zonghui Liu, Zuoja Liu, Rizeng Meng, Ce Shi, Xiangrong Chen, Xiujuan Bu, Na Guo, Phenotype and RNA-seq-Based transcriptome profiling of *Staphylococcus aureus* biofilms in response to tea tree oil, 6 March 2018, pp79

16 Julia Gabiroboertz Cardoso Natalia Lopes Pontes
lorio Luis Fernando Rodrigues Maria Luiza Barra Couri Adriana Farah Lucianne Cople Maia Andrea Goncalves Antonio Influence of a Brazilian wild green propolis on the enamel mineral loss and *Streptococcus mutans* count in dental biofilm, .2016.02.001 pp14

17 Wanda C. Reygaert, Green Tea Catechins: Their Use in Treating and Preventing Infectious Diseases, Hindawi BioMed Research International Volume 2018, pp66

18 S. K. Filoche, K. Soma, C. H. Sissons, Antimicrobial effects of essential oils in combination with chlorhexidine digluconate, Blackwell Munksgaard, 2005. pp4

19 Milton Santamaria Jr,^a Klodyne Dayana Petermann,^b Silvia Amelia Scudeler Vedovello, ^a Viviane Degan,^a Adriana Lucato,^a and Cristina Maria Franzin Antimicrobial effect of Melaleuca alternifolia dental gel in orthodontic patients, October 2013. pp34

20 Tomasz Piekarczyk Anna Mertas , Karolina Wiatrak Rafał Rój Patryk Kownacki Joanna Smieszek-Wilczewska Ewelina Kopyńska Maciej Wróblewski ID , Maria Cisowska Ewelina Szliszka Zenon P. Czuba 2 Iwona Niedzielska and Tadeusz Morawiec The Influence of Toothpaste Containing Australian Melaleuca alternifolia Oil and Ethanolic Extract of Polish Propolis on Oral Hygiene and Microbiome in Patients Requiring Conservative Procedures 13 November 2017 pp12