

CONCENTRACIÓN INHIBITORIA MÍNIMA DE LA MIEL DE ABEJA Y EL BORATO SOBRE *CANDIDA ALBICANS* AISLADAS de lesiones bucales de estomatitis sub protésica

*Minimum inhibitory concentration of honey and borate on Candida albicans
isolated from oral lesions of sub prosthetic stomatitis*

POR

CARMEN NAZARETH **QUINTERO MONZÓN**¹

MARÍA ANDREINA **UZCÁTEGUI LÓPEZ**¹

ANAJULIA **GONZÁLEZ**²

ELAYSA **SALAS OSORIO**³

¹ Universidad de Los Andes, Facultad de Odontología. Estudiante Quinto año. Mérida, Venezuela.

 orcid.org/0000-0003-3770-1161

 orcid.org/0000-0002-8632-6268

² Centro de Investigaciones Odontológicas. Facultad de Odontología. Universidad de Los Andes. Mérida, Venezuela.

 orcid.org/0000-0002-0861-8265

³ Facultad de Odontología, Departamento de Biopatología, Cátedra de Microbiología. Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela.

 orcid.org/0000-0002-9315-7351

Autor de correspondencia: Elaysa Salas Osorio. Calle 23 entre avenidas 2 y 3, Edificio La Casona, Facultad de Odontología, Departamento de Biopatología, Cátedra de Microbiología, Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela.

Teléfono: 0274-2402381, fax: 0274-2402383, 0414-0757272.

elaysalas72@gmail.com

Resumen

Los tejidos bucales se encuentran expuestos a una gran variedad de elementos agresores, cuyo tratamiento odontológico implica la rehabilitación que incluye la confección de prótesis dentales. En caso de ausencias dentarias la mucosa bucal no está preparada para recibir prótesis dentales, la agresión mecánica produce acciones irritantes que conduce a la aparición de lesiones inflamatorias, donde la *Candida* una levadura del microbiota habitual, puede causar estomatitis subprotésica. La medicina convencional sintética, ha sido la terapia común para el tratamiento de la estomatitis, sin embargo, dentro de las terapias alternativas naturales la miel de bórax es la fórmula oficial antigua más utilizada, a pesar de no contar con estudios de concentración inhibitoria mínima (CIM) disponibles. El objetivo fue establecer la CIM de la miel y el borato sobre especies de *C. albicans*. En el siguiente trabajo se desarrolló una investigación de alcance explicativo, de diseño experimental puro. Se evaluó de manera preliminar la actividad inhibitoria de la miel y el borato al 5%, 10% y 15%, utilizando la nistatina como control positivo. Posteriormente se determinó la CIM del borato y, por último, se elaboró una miel de bórax con la CIM obtenida. En los resultados la miel de abeja no presentó actividad sobre los aislados de *Candida* evaluados, se determinó una CIM para bórax de 256 µg/mL, excepto para los aislados C1 y C6 que presentaron colonias resistentes y para la nistatina la CIM fue 8 µg/mL. La miel de bórax preparada mantuvo las propiedades antifúngicas sobre los aislados de *C. albicans* evaluados. Se demostró que el efecto inhibitor del borato es similar a la nistatina y que las propiedades antifúngicas de la miel de bórax experimental se mantienen.

PALABRAS CLAVE: concentración inhibitoria mínima, *Candida albicans*, borato, miel, prótesis, estomatitis subprotésica.

Abstract

Oral tissues are exposed to a wide variety of aggressor elements, whose dental treatment involves rehabilitation that includes the making of dental prostheses. The oral mucosa is not prepared to receive dental prostheses, mechanical aggression produces irritating actions that lead to the appearance of inflammatory lesions, where *Candida*, a yeast of the usual microbiota, can cause sub-prosthetic stomatitis (EPS). Synthetic conventional medicine has been the common therapy for the treatment of stomatitis, however, within the natural alternative therapies, borax honey is the most used old official formula, despite not having minimum inhibitory concentration studies (MIC) available. To establish the minimum inhibitory concentration of honey and borate on species of *C. albicans*. An investigation of explanatory scope, of pure experimental design, was developed. Inhibitory activity of honey and borate at 5%, 10%, 15% was preliminarily evaluated, using nystatin as a positive control. Subsequently, the MIC of borate was determined and finally, a borax honey was made with the MIC obtained. Results: Bee honey did not present antifungal activity on the strains evaluated, a MIC for borax of 256 µg/mL was determined, except for strains C1 and C6 that presented resistant colonies. The MIC of the nystatin being 8 µg/mL. The prepared borax honey maintained its antifungal properties on the *C. albicans* strains evaluated. Conclusion: It was shown that the inhibitory effect of borate is similar to nystatin and that the antifungal properties of experimental borax honey are maintained.

KEY WORDS: minimum inhibitory concentration, *Candida albicans*, borate, honey, prosthesis, sub-prosthetic stomatitis.

Introducción

Los tejidos bucales están expuestos diariamente a una incorrecta higiene, enfermedades sistémicas y al proceso de envejecimiento; observando en ellos diversos cambios como la pérdida de dientes, disminución del tejido óseo mandibular y maxilar, disminución del flujo salival, entre otros. Su rehabilitación incluye la confección de prótesis dentales para reemplazar un tratamiento previo en malas condiciones o sustituir dientes perdidos¹. La mucosa de la cavidad bucal no se encuentra preparada para recibir prótesis dentales, estas se deben adaptar a los tejidos mucosos ocasionando una agresión mecánica no fisiológica, debido a los efectos de presión, tracción y empuje produciendo así acciones irritantes. Tal situación junto a la susceptibilidad de los tejidos, provocada por el envejecimiento e inadecuados estilos de vida, crean un estímulo que rompe el equilibrio fisiológico y microbiano llegando a considerarse un factor predisponente en la aparición de lesiones inflamatorias que conducen, por una parte, a patologías con altos índices de incidencia, donde la más frecuente es la estomatitis subprotésica (ESP) y por otra, a contribuir en la aparición de lesiones potencialmente malignas en la cavidad bucal²⁻⁶ lo que representa un problema de salud, particularmente, en los pacientes portadores de prótesis totales; La ESP es un proceso inflamatorio de la mucosa bucal en pacientes con prótesis mucosoportadas (nuevas o viejas) Mal adaptadas, se caracteriza por enrojecimiento, hinchazón y dolor de la mucosa que está en contacto con la prótesis; comúnmente se localiza en el paladar duro^{6,7}.

El microorganismo aislado con mayor frecuencia en pacientes portadores de prótesis es *C. albicans*, microbiota habitual de la cavidad bucal, siendo uno de los patógenos oportunistas de mayor prevalencia e incidencia, al producir tanto infecciones superficiales como sistémicas⁸.

C. albicans se adhiere a los materiales dentales restauradores fabricados generalmente de resina acrílica a base de polimetilmetacrilato (PMMA), las características superficiales de porosidad y aspereza del PPMA, contribuyen a la adherencia y proliferación^{9,10}. La terapia con antimicóticos tópicos como la nistatina, ha sido la manera más efectiva de tratar la candidiasis bucal, las distintas formas de aplicación pueden combinarse con otros antifúngicos para aumentar el efecto tópico. Experimentalmente se ha comprobado que la asociación de nistatina a orabase o quitosano produce una mejoría significativa, tanto a nivel clínico, microbiológico como histológico, de las lesiones causadas por *C. albicans* en comparación con la nistatina sola, además de la nistatina, los antifúngicos más utilizados son: anfotericina B, y derivados azólicos (miconazol, clotrimazol, econazol y ketoconazol)¹¹ Paralelamente se han establecido terapias alternativas naturales para el control de *C. albicans* en pacientes con ESP que incluyen *Citrus paradisi* (toronja)¹², aceite de girasol ozonizado¹³, *Punica granatum* (granada)¹⁴, tratamiento homeopáticos (bórax,

caléndula y mercurio)¹⁵ y la miel de bórax². La miel de bórax está compuesta por dos principios activos: la miel de abeja y el borato de sodio en polvo. Cada 100 g de miel borada contiene 79 g de miel y 1 g de borato de sodio, siendo utilizada en el tratamiento de lesiones como aftas bucales, estomatitis herpéticas, herpes y quemaduras. Los estudios de las propiedades medicinales de la miel de abeja y el borato de sodio en el tratamiento de la estomatitis aftosa han evidenciado la desaparición de las lesiones y del dolor². Sin embargo, en la bibliografía consultada, no se encontraron estudios que determinen la CIM de sus componentes como son la miel y el borato para el tratamiento del *C. albicans*.

Metodología

De acuerdo con el problema y los objetivos planteados se consideró que según el alcance fue una investigación explicativa, de diseño experimental de tipo experimental puro con post prueba únicamente y grupo control basado en la clasificación de Hernández et al.¹⁶

La miel pura de abeja utilizada para el desarrollo de este estudio fue cosechada en Apiarios Miel Vital y distribuida por Apícolas Miel Vital; ubicados en la calle 21 entre Av. 7 y 8 sector El Espejo de la ciudad de Mérida-Venezuela. Los sobres de bórax de 20g fueron adquiridos en la Farmacia Central, Av. 3 Independencia, Mérida-Venezuela y la suspensión de nistatina de 60ml, fue elaborado por Coaspharma S.A.S Bogotá D.V Colombia. Como material biológico, se utilizaron 13 aislados de *C. albicans* obtenidas de lesiones bucales, pertenecientes al Proyecto Lesiones Bucleas Asociadas a Microorganismos de la Cátedra de Microbiología de la Facultad de Odontología de la Universidad de Los Andes y la cepa de referencia *C. albicans* ATCC 385.

Los aislados fueron descongelados progresivamente hasta temperatura ambiente, luego se inocularon en una placa de agar Sabouraud Dextrosa (ASD) e incubaron durante 24 horas a 35 °C en aerobiosis. Se verificó la pureza mediante la observación de las características macroscópicas y microscópicas. Se seleccionaron colonias aisladas y se resuspendieron en 1 mL de solución fisiológica estéril hasta alcanzar una turbidez similar al patrón 0,5 de McFarland equivalente a $1,5 \times 10^8$ levaduras/mL.

Evaluación preliminar de la actividad inhibitoria de la miel de abeja y el borato de sodio

Para la determinación preliminar de la actividad biológica, se preparó ASD, se esterilizó a 121°C durante 15 minutos, se temperó a 45°C y se mezcló con la cantidad necesaria de miel de abeja; borato de sodio y nistatina (control positivo), para obtener concentraciones de 5%, 10% y 15% respectivamente y se sirvió en placas de Petri debidamente rotuladas. Sobre la superficie del agar se colocaron 9 µL de la suspensión 0,5 Mc Farland de los aislados clínicos de *C. albicans*, se dejó reposar durante una hora para permitir la absorción del inóculo, a continuación, se incubaron a 37 °C durante 24 a 48 horas. Por ob-

servación directa simple, se determinó la presencia o ausencia de crecimiento de los aislados sobre el agar. Esta experiencia se realizó por triplicado.

Determinación de concentración inhibitoria mínima del bórax

Sobre la base de los resultados obtenidos en la prueba anterior y con la finalidad de determinar la CIM, se empleó el método de macrodilución en agar siguiendo el procedimiento sugerido por el Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio (The Clinical & Laboratory Standards Institute CLSI). Para este ensayo se prepararon soluciones stock de borato de 2560 µg/mL y nistatina de 160 µg/mL. Esta experiencia se realizó por duplicado. Se estableció el rango de trabajo de diluciones para cada agente, seleccionando el rango mínimo para borato de 8 µg/mL y máximo de 256 µg/mL, (8; 16; 32; 64; 128; 256 µg/mL) y para nistatina un rango mínimo de 0,5µg/mL y máximo 16 µg/mL (0,5; 1; 2; 4; 8; 16µg/mL). Se utilizó como control negativo agua destilada. Posteriormente se rotularon las placas de ASD suplementadas con las diluciones mencionadas de bórax y nistatina, se procedió a colocar 9 µL del preparado del inóculo sobre el agar, se dejó reposar por una hora para la absorción del inóculo y luego se incubó durante 24 a 48 horas a 37 °C. Esta experiencia se realizó por duplicado. Los resultados se obtuvieron por observación directa, la presencia o ausencia de turbidez en el caldo, tomando como CIM el tubo de la dilución donde no se observó crecimiento fúngico.

Determinación de la CIM de una miel de bórax experimental

Se preparó una miel de bórax utilizando las concentraciones indicadas por la farmacopea venezolana que indica que cada 100 g contiene 79 g de miel y 1 g de borato de sodio. Para este ensayo se preparó una solución madre de miel borada, la cual se procedió a homogeneizar en baño de María. A partir de esta se seleccionaron concentraciones de 0.5 g, 0.25 g, 0.1 g, 0.05 g y 0.01 g para determinar la CIM de la miel de bórax. Posteriormente se rotularon las placas de Petri con ADS suplementadas con las concentraciones mencionadas de la miel de bórax, se procedió a colocar 9µL del preparado del inóculo sobre el agar, se dejó reposar por una hora y luego se incubó durante 24 a 48 horas a 37 °C, finalizado el tiempo de incubación, se determinó la presencia o ausencia de crecimiento de los aislados sobre el agar. Esta experiencia se realizó por duplicado.

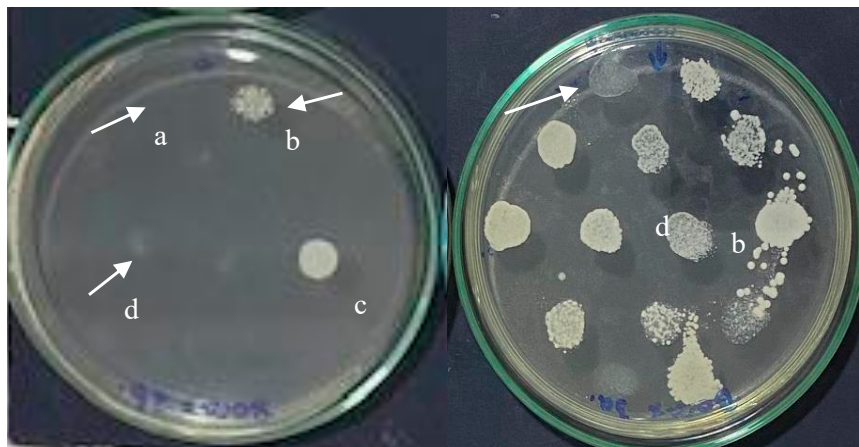
Resultados

Evaluación preliminar de la actividad inhibitoria de la miel de abeja y el borato de sodio

Para la miel de abeja se observó crecimiento a las concentraciones de 5%,10% y 15% en los 13 aislados de *C. albicans* incluyendo la cepa de referencia ATCC 385. Con respecto al borato no se observó crecimiento de los 13 aislados incluyendo la cepa de referencia ATCC 385. Resultados similares fueron observados para la nistatina utilizada como control positivo al evidenciar la inhibición total de los 13 aislados de *C. albicans* incluyendo la ATCC 385.

Determinación de concentración inhibitoria mínima de borato

FIGURA 1. Tipos de crecimiento de *C. albicans* en Agar Dextrosa Saboraud suplementado con Borax.
a. inhibición total; **b.** inhibición parcial (puntillado o difuso); **c.** inhibición selectiva; **d.** Inhibición nula.



En la **TABLA 1** se observa que no hubo actividad inhibitoria a las concentraciones de 8 $\mu\text{g/mL}$, 16 $\mu\text{g/mL}$ y 32 $\mu\text{g/mL}$ incluyendo la cepa ATCC 385. A la concentración de 64 $\mu\text{g/mL}$, solo 3 aislados presentaron inhibición parcial; mientras que se determinó una CIM de 128 $\mu\text{g/mL}$ a 9 aislados que mostraron inhibición total. Doce aislados incluyendo la ATCC 385, tuvieron inhibición total a la concentración de 256 $\mu\text{g/mL}$, siendo la CIM de 256 $\mu\text{g/mL}$. Cabe destacar que los aislados C1 y C6 mostraron crecimiento en todas las concentraciones estudiadas, con un crecimiento difuso y punteado a la concentración de 256 $\mu\text{g/mL}$, que incluso fue observado en el control positivo; las aislados C7 y C8 presentaron inhibición selectiva a 128 $\mu\text{g/mL}$.

En la **TABLA 2** se muestran los resultados obtenidos para el control positivo nistatina, se observa que no hubo actividad inhibitoria a las concentraciones de 0.5 $\mu\text{g/mL}$ y 1 $\mu\text{g/mL}$ en ninguno de los aislados incluyendo la cepa ATCC 385; a la concentración de 2 $\mu\text{g/mL}$ los aislados C1, C8, C11 y la cepa ATCC 385 presentaron una inhibición selectiva, mientras que los aislados C2, C3, C4 y C9 la inhibición fue parcial y los aislados C5, C7, C10, C12 y C13 presentaron inhibición total. Para la concentración de 4 $\mu\text{g/mL}$ 10 aislados presentaron inhibición total obteniendo una CIM de 4 $\mu\text{g/mL}$, mientras que 4 aislados incluyendo la ATCC 385 tuvieron un crecimiento difuso indicativo de inhibición parcial. Todos los aislados estudiados incluyendo la ATCC 385, presentaron inhibición total a las concentraciones de 8 $\mu\text{g/mL}$ y 16 $\mu\text{g/mL}$. La CIM de los aislados C2, C4, C6 y ATCC385 debe estar ubicada en una concentración intermedia entre 4 y 8 $\mu\text{g/mL}$.

TABLA 1. Concentración Inhibitoria Mínima del borato de sodio sobre aislados de *Candida albicans* obtenidos de lesiones bucales.

	256 µg/mL	128 µg/mL	64 µg/mL	32 µg/ mL	16 µg/mL	8 µg/mL
C1	c	d	d	d	d	d
C2	a	a	b	d	d	d
C3	a	a	d	d	d	d
C4	a	a	d	d	d	d
C5	a	a	d	d	d	d
C6	c	d	d	d	d	d
C7	a	c	d	d	d	d
C8	a	c	d	d	d	d
C9	a	a	d	d	d	d
C10	a	a	b	d	d	d
C11	a	a	d	d	d	d
C12	a	a	d	d	d	d
C13	a	a	b	d	d	d
ATCC385	a	d	d	d	d	d

a. inhibición total; **b.** inhibición parcial (puntillado o difuso); **c.** inhibición selectiva; **d.** Inhibición nula

TABLA 2. Concentración Inhibitoria Mínima de la nistatina sobre aislados de *Candida albicans* obtenidos de lesiones bucales.

	16 µg/mL	8 µg/mL	4 µg/mL	2 µg/mL	1 µg/mL	0,5 µg/mL
C1	a	a	a	c	d	d
C2	a	a	c	b	d	d
C3	a	a	a	b	d	d
C4	a	a	c	b	d	d
C5	a	a	a	a	d	d
C6	a	a	c	d	d	d
C7	a	a	a	d	d	d
C8	a	a	a	c	d	d
C9	a	a	a	b	d	d
C10	a	a	a	a	d	d
C11	a	a	a	c	d	d
C12	a	a	a	a	d	d
C13	a	a	a	d	d	d
ATCC385	a	a	c	c	d	d

a. inhibición total; **b.** inhibición parcial (puntillado o difuso); **c.** inhibición selectiva; **d.** Inhibición nula

Determinación de la CIM de una miel de bórax experimental

La **TABLA 3** exhibe que no hubo inhibición de los aislados a la concentración de 0,01 y 0,05 g excepto el aislado C1 que mostró crecimiento difuso. A la concentración 0,1 g C1 y ATCC385 presentaron inhibición parcial y C2 inhibición selectiva; la CIM para los aislados C2, C4, C7 y ATCC385 se estableció en 0, 25 g, observándose tres aislados C1, C8 y C9 con inhibición selectiva. El resto de los aislados la CIM fue 0,5 g.

TABLA 3. Concentración Inhibitoria Mínima de la miel de bórax experimental sobre aislados de *Candida albicans* obtenidos de lesiones bucales.

	0,5 µg/mL	0,25 µg/mL	0,1 µg/mL	0,05 µg/mL	0,01 µg/mL
C1	a	c	b	b	d
C2	a	a	c	d	d
C3	a	d	d	d	d
C4	a	a	d	d	d
C5	a	d	d	d	d
C6	a	d	d	d	d
C7	a	a	d	d	d
C8	a	c	d	d	d
C9	a	c	d	d	d
C10	a	d	d	d	d
C11	a	d	d	d	d
C12	a	a	d	d	d
C13	a	d	d	d	d
ATCC385	a	a	b	d	d

a. inhibición total; b. inhibición parcial (puntillado o difuso); c. inhibición selectiva; d. Inhibición nula

Discusión

El 60 % de la población mundial utiliza plantas y sus derivados para el alivio de sus dolencias, considerándolas como “medicinas” de gran importancia por su efectividad terapéutica. En los últimos años se ha presentado un incremento en la incidencia de enfermedades fúngicas en cavidad bucal, se considera que cuatro de cada mil pacientes que acuden a consulta dental presentan síntomas de infección candidiásica. La medicina tradicional ha cobrado importancia como una terapia alternativa al uso de medicamentos sintéticos producidos en la industria farmacéutica, los cuales producen toxicidad, recurrencia o causan resistencia¹².

Siendo la miel un producto natural utilizado como alternativa medicinal, antimicrobiana, antifúngica y utilizada como tratamiento natural para diversas condiciones de salud; los resultados obtenidos en la presente investigación demostraron que la miel de abeja utilizada a las concentraciones de 5%, 10%, 15%, no tuvo actividad inhibitoria frente a *C. albicans*, en concordancia con Elias en 2019¹⁷, quien determinó que la efectividad antifúngica del extracto mixto de miel y propóleo, lo genera el propóleo por sí solo, más no por la miel; esto discrepa de estudios realizados por Reza *et al.*¹⁸ quienes investigaron la actividad anti-*Candida*, de 28 mieles locales producidas a partir de dos fuentes florales, 14 del sur y 14 del norte de Irán, frente a algunas especies patógenas de *C. albicans*, las mieles fueron capaces de producir la inhibición completa del crecimiento de *Candida* con concentraciones fungicidas mínimas que oscila del 29 al 56%, concentraciones muy superiores a las utilizadas en este estudio.

Por otra parte, Adrianzen *et al.* 2017¹⁹ en su estudio *in vitro* determinaron que la CIM de la miel de *Apis mellifera* para *C. albicans* fue de 60%. Ante los hallazgos reportados en este estudio donde la miel utilizada no presentó actividad antifúngica en ninguna de sus concentraciones como podemos plantear que esta diferencia puede ser dada a que la miel utilizada funciona como vehículo para que el sabor sea más agradable, esto concuerda con lo demostrado en el estudio de Ferreira *et al.*²⁰ en el cual adicionaron miel y agua de rosas al borato y estas redujeron la eficacia del bórax. La efectividad antifúngica de la miel puede estar influenciada por la variedad de mieles que provienen de diferentes países.

El borato es un polvo blanco cristalino, inodoro; posee propiedades alcalinizantes que proporcionan las bases para su uso en adhesivos para prótesis dentales, algunas de las propiedades medicinales del borato de sodio son el tratamiento de la estomatitis aftosa, ya que se han evidenciado la desaparición de las lesiones y del dolor²⁰. En la prueba preliminar del borato se evidenció su gran efectividad demostrando la inhibición total sobre todas las cepas de *C. albicans* en todas las concentraciones 5%, 10%, 15%, al igual que el estudio de Ferreira *et al.* 2011²⁰, evaluaron el efecto antifúngico *in vitro* de una formulación de bórax, agua de rosas y miel, sobre *C. albicans*, en este estudio presentó efecto inhibidor para el 100% de las cepas, el bórax es el principio activo con mayor actividad antifúngica. Siendo la nistatina el control positivo del presente trabajo ya que es el antifúngico de primera elección, además la suspensión de nistatina está indicada para el tratamiento de la candidiasis en la cavidad oral es importante resaltar que en la primera fase se observó la inhibición de todas las cepas de *C. albicans*, como lo indica un estudio realizado por Chamba²¹, permitiendo de esta manera la eliminación eficaz del hongo.

Se determinó la CMI del borato para las 13 cepas de *C. albicans*, la cual fue 256 µg/mL incluyendo la ATCC 385, en la revisión bibliografía no se encontraron estudios que documenten la CMI para el bórax. Es ampliamente reconocido que el bórax es una sal, con sabor desagradable y corrosiva lo que impide su aplicación bucal directa en pacientes que presenten lesiones producidas por *C. albicans*; Pabón *et al.* en 2018², demostraron que el borato al unirse con la miel mejoraba su palatibilidad y ejercía un efecto terapéutico similar a la nistatina. Con respecto a la evaluación de la nistatina como control positivo se encontró que los 13 aislados clínicos incluyendo el ATCC 385 fueron inhibidos con una CIM de 8 µg/mL, este resultado concuerda con Prieto *et al.*²², quien determinó la susceptibilidad *in vitro* frente a nistatina, en un estudio de 104 cepas aisladas de lesiones de candidiasis bucofaríngea con valores de CIM menores que 16 µg/mL.

Por último, la evaluación de la concentración mínima inhibitoria de una miel de bórax experimental a partir de las concentraciones establecidas por

la Farmacopea Venezolana evidenció que a la concentración de 0,5 g, la miel de bórax ejerce su efecto inhibidor contra *C. albicans*, no se encontraron estudios donde se evidencie la CIM de la miel de bórax, sin embargo, Pabón *et al.* en el 2018² comprobaron la actividad antifúngica *in vitro* y el beneficio potencial de la fórmula oficial de miel de bórax como alternativa viable de tratamiento en infecciones bucales asociadas a *C. albicans*. Es importante resaltar que en el proceso de elaboración de la miel de bórax se requiere de calor, este calor de alguna manera puede descomponer la molécula de bórax de allí entonces que se hace necesario utilizar una concentración más alta de este con respecto a la que se determinó *in vitro*.

Conclusiones

Se estableció una CIM de borato de 256 µg/mL para 11 de los aislados de *C. albicans*, y la CIM de nistatina de 8 µg/mL. Se encontró una CIM para la miel de bórax elaborada de 0,5 g para 10 de los aislados; la miel evaluada en este trabajo no presentó actividad antifúngica contra los aislados utilizados. Los resultados obtenidos en este trabajo demuestran que para obtener el efecto inhibitorio sobre *C. albicans* se requiere de una cantidad de borato menor a la recomendada actualmente por la Farmacopea Venezolana.

Bibliografía

1. Gutiérrez C, Bustos L, Sánchez M, Zaror L, Zambrano M. Estomatitis Subprotésica en pacientes de la IX Región, Chile. *Int J. Odontostomat.* 2013; 7(2): 207-213.
2. Pabón L, Lugo M, Bustillos L, González A, Salas E. Efecto Inhibidor de la miel de bórax sobre el crecimiento de *C. albicans*, aislada de pacientes con lesiones de estomatitis subprotésica. *Acta Bioclínica.* 2018;8. 73-87.
3. González S, Reyes V, Soler M, Pérez K. Factores de riesgo asociado a la aparición de la estomatitis subprótesis. *Revista de Ciencias Médicas La Habana.* 2015; 21 (1):84-95. Disponible en: <http://revcmhabana.sld.cu/index.php/rcmh/article/view/585/html>
4. García-Alpízar B, Capote-Valladares M, Morales-Montes-de-Oca T. Prótesis totales y lesiones bucales en adultos mayores institucionalizados. *Revista Finlay [revista en Internet].* 2012; 2(1). Disponible en: <https://revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/99>
5. Salazar E, Cardozo E, Pardi G, Perrone M. Fluconazol: Seguridad y Eficacia en el Control de la Estomatitis Sub-Protésica Asociada a Candida. *Acta odontol. venez [Internet].* 2009 Jun; 47(2): 341-347. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0001-63652009000200009&lng=pt.
6. Morillas J. Estomatitis subprotésica en pacientes adultos mayores que asisten al centro de salud de Trujillo 2017. Trabajo de Grado. Facultad de Medicina Humana. Escuela de Estomatología Universidad Privada Antenor Orrego. Trujillo Perú. <https://repositorio.upao.edu.pe/handle/20.500.12759/2965>
7. Espasandín-González S, Reyes-Suárez V, Soler-Gil M, Pérez-Acosta K. Factores de riesgo asociados a la aparición de la estomatitis subprótesis. *Medimay [Internet].* 2015; 21(1) Disponible en: <https://revcmhabana.sld.cu/index.php/rcmh/article/view/709>
8. Ruiz A. Biofilmes de *Candida albicans*: Regulación molecular, implicaciones clínicas y potenciales dianas terapéuticas. Tesis Doctoral. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid. Junio 2018. <http://147.96.70.122/Web/TFG/TFG/Poster/ALVARO%20RUIZ%20MORENO.pdf>

9. Ucar B A, Rojas de Méndez G, Ballester LA. Acción de agentes químicos en la eliminación de *Candida albicans* sobre Prótesis Dentales. *Acta odontol. venez* [Internet]. 2007; 45(2): 172-177. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0001-63652007000200007&lng=es
10. Velazco G, Ortiz R, Arellano L, Bustillos L, González A. Evidencia microscópica de la presencia de *Candida albicans* en bases protésicas retiradas de la cavidad bucal. *Rev Cubana Estomatol* [Internet]. 2009 Jun; 46(2). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75072009000200007&lng=es
11. Otero R E, Peñamaría M M, Rodríguez P M, Martín B B, Blanco C A. Candidiasis oral en el paciente mayor. *Av Odontoestomatol* [Internet]. 2015 Jun; 31(3): 135-148. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0213-12852015000300004&lng=es
12. Churata-Oroya DE, Ramos-Perfecto D, Moromi-Nakata H, Martínez-Cadillo E, Castro-Luna A, , García-de-la-Guarda R. Efecto antifúngico del *Citrus paradisi* "toronja" sobre cepas de *Candida albicans* aislados de pacientes con estomatitis subprotésica. *Revista Estomatológica Herediana* [Internet]. 2016;26(2):78-84. Recuperado de: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=421546805004>
13. Ley Sifontes L, Silva Martínez Y, Martín Reyes O, Paz Latorre E. I, Landrián Díaz C. Eficacia del aceite de girasol ozonizado en el tratamiento de la estomatitis subprótesis grado I y II. *Archivo Médico de Camagüey* [Internet]. 2008;12(3):1-9. Recuperado de: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=211116120005>
14. Bustillo L. Elaboración de un gel de *Punica granatum* para el tratamiento de pacientes con estomatitis protésica. *Act.Biocl.* 2012; 2(4):44-52. Recuperado de: <https://www.imbiomed.com.mx/articulo.php?id=90798>
15. Nápoles González ID, Barciela Calderón J, Cabrera Caballero N, Puig Capote E. Eficacia del tratamiento homeopático en la estomatitis subprótesis. *Archivo Médico de Camagüey* [Internet]. 2008;12(5). Recuperado de: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=211116122007>
16. Hernández R, Fernández C, Baptista P. Metodología de la investigación. McGraw Hill España. 6ta ed. 2014. ISBN: 978-1-4562-2396-0. Recuperado de: https://archive.org/stream/hernandezetal.metodologiadelainvestigacion/Hern%C3%A1ndez%20et%20al.%20-%20Metodolog%C3%ADa%20de%20la%20investigaci%C3%B3n_djvu.txt
17. Elías K. Estudio comparativo del efecto antifúngico entre el extracto hidroetanólico mixto de miel y propóleo de *Apis mellifera* vs. extracto hidroetanólico de propóleo sobre cepas de *Candida albicans* ATCC 10231. Tesis para optar el título profesional de Cirujano Dentista. Facultad de Ciencias de la Salud, Escuela profesional de Odontología. Universidad Católica Los Ángeles de Chimbote, Trujillo, Perú-Trujillo. 2019. Recuperado de: <https://hdl.handle.net/20.500.13032/10972>
18. Reza A, Shokri H, Katirae F, Ziglari T, Forsi M. Fungicidal potential of different Iranian honeys against some pathogenic *Candida* species. *Journal of Apicultural Research* 2008; 47(4): 260-264. Recuperado de: <https://doi.org/10.1080/00218839.2008.11101471>
19. Adrianzen J, García V. Efecto in vitro de la miel de *Apis mellifera* frente a *Escherichia coli* y *Candida albicans*. Tesis Pregrado. Universidad Nacional de Trujillo. Trujillo-Perú 2017. Recuperado de: <https://repositorioslatinoamericanos.uchile.cl/handle/2250/1429021>
20. Ferreira S, Alves D, Paiva C, Costa M, Cardozo A, Koga C. Atividade antifúngica de formulação à base de bórax sobre levaduras do gênero *Candida*. *Rev Odontol UNESP*. 2011; 40(2): 91-95. *Rev. odontol. UNESP (en línea)*; 40(2): 91-95, mar-abr. Recuperado de: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-874856>
21. Chamba L, Lanás G. Efecto antifúngico del aceite esencial del *Origanum vulgare* (orégano) y *Cymbopogon citratus* (hierba luisa), sobre cepas de *Candida albicans* en comparación con la nistatina. Estudio in vitro. Proyecto previo a la obtención del título de Odontólogo. Facultad de Odontología. Universidad Central del Ecuador. Quito-Ecuador 2015. <http://www.dspace.uce.edu.ec/handle/25000/3538>
22. Prieto Santa Anna LM, Díaz Suárez LA, Illnait Zaragoza MT, Perurena Lancha MR, Cantelar de Francisco N, Fernández Andreu CM et al. Susceptibilidad a la nistatina de aislamientos bucales de *Candida* y su correlación con la respuesta al tratamiento. *Rev Cubana Med Trop* [Internet]. 2010 Dic; 62(3): 237-244. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0375-07602010000300012&lng=es