

USO DE FITOTERAPIA EN CANDIDIASIS BUCAL.

Revisión narrativa

Use of phytotherapy in oral candidiasis. Narrative review

POR

MIGDALIA CALDERON¹

DAVID TAGLIAFERRO¹

WILKINSON ZAMBRANO¹

¹ Estudiantes del Postgrado de Rehabilitación Bucal, Facultad de Odontología. Universidad de Los Andes. Mérida, Venezuela.

 orcid.org/0009-0001-0044-2154

 orcid.org/0009-0009-03996-7853

 orcid.org/0009-0000-8466-037X

Autor de correspondencia: Migdalia Calderón. Centro Médico Sigma. Mérida, Venezuela.

migdi15@hotmail.com

Resumen

La candidiasis es una enfermedad micótica muy común de la cavidad bucal, la especie más importante de infección es la *C. albicans* en lesiones inducidas por aparatos dentales, el tabaquismo, hábitos alimenticios inadecuados, tratamientos contra enfermedades terminales, trastornos endocrinos, variaciones de la inmunidad específica, disminución de la materia antifúngica de la saliva (como histatinas) y variaciones sistemáticas de la inmunidad. La Asociación Dental Americana recomienda cesar el uso nocturno de la prótesis, mejorar la higiene, uso de colutorios con clorhexidina, y de antimicóticos. Comúnmente los pacientes portadores de prótesis son personas de la tercera edad, mayoritariamente polimedcados que desarrollan efectos secundarios o interacciones medicamentosas. Debido a que el efecto de los antimicóticos sobre las especies de *Candida* es poco certero por la creciente resistencia microbiológica y clínica, se realizó una Revisión Narrativa para identificar las diferentes alternativas de la fitoterapia en el tratamiento de la candidiasis oral; actualmente esta terapia ocupa un lugar importante como alternativa terapéutica. Los estudios sobre las propiedades químicas y farmacológicas de las plantas medicinales permiten indicar su uso, además presentan baja toxicidad cuando se las usa o aplica correctamente, siendo esta una de las principales ventajas de la fitoterapia; además, su bajo costo.

PALABRAS CLAVE: *C. albicans*, candidiasis bucal, fitoterapia, antimicóticos, infección, lesiones, cavidad oral.

Abstract

Candidiasis is a very common fungal disease of the buccal cavity, the most important species of infection is *C. albicans* in dental appliance-induced lesions, smoking, inadequate dietary habits, treatments against terminal diseases, endocrine disorders, variations of specific immunity, decrease in antifungal matter in saliva (such as hystatins) and systematic variations of immunity. The American Dental Association recommends ceasing nighttime use of the prosthesis, improving hygiene, use of mouthwashes with chlorhexidine, and antifungals. Commonly patients with prostheses are elderly people, mostly polymedicateds who develop side effects or drug interactions. Because the effect of antifungals on *Candida* species is uncertain due to increasing microbiological and clinical resistance, a Narrative Review was carried out to identify the different alternatives of phytotherapy in the treatment of oral candidiasis. Currently this therapy occupies an important place as a therapeutic alternative. Studies on the chemical and pharmacological properties of medicinal plants allow to indicate their use, they also have low toxicity when used or applied correctly, this being one of the main advantages of phytotherapy, in addition, its low cost.

KEY WORDS: *C. albicans*, oral candidiasis, phytotherapy, antifungals, infection, lesions, oral cavity.

Introducción

La candidiasis o moniliasis es una de las enfermedades micóticas más comunes de la cavidad oral. La *Candida* es una levadura diploide dismórfica que se encuentra comúnmente como microbiota habitual del aparato digestivo, respiratorio y regiones mucocutáneas del hombre y animales domésticos, está excelentemente adaptada a hospederos de sangre caliente en los cuales es capaz de colonizar y proliferar¹.

Las esporas de la *Candida* son una forma inofensiva de un hongo que se vuelve patógeno cuando hay alteraciones, cambios o desequilibrios de la microbiota en la debilitación del huésped²; debido a sus características de virulencia derivadas de la síntesis de adhesinas e invasivas en la superficie celular, excreción de enzimas hidrolíticas y formación de biopelículas en superficies bióticas y abióticas que le permiten colonizar tejidos mediante las levaduras o hifas, además de conferirle resistencia a los antifúngicos a través de mecanismos de regularización ascendentes de las bombas de e-flujo de drogas, formación de una matriz extracelular impermeable y tasa de crecimiento reducido de las células, el cual en su estado latente no presentan un objetivo activo para el antifúngico¹.

La especie más importante desde el punto de vista médico odontológico como agente etiológico de infección es la *C. albicans*, aunque existen otras especies que pueden colonizar la mucosa oral y el tracto gastrointestinal humano como *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. dubliniensis*, *C. krusei*. En mucosa oral, la prevalencia de especies de *Candida* varía entre el 2% y el 37% en población sana y entre el 13% y el 76% en pacientes hospitalizados².

Existen otros factores predisponentes que favorece la proliferación de *Candida*, dentro de ellos tenemos: 1. el uso indiscriminado de antibacterianos, porque en vez de controlar la enfermedad micótica, la *Candida* crea alteraciones que benefician la disminución efectiva y/o pérdida de la microbiota bacteriana antagonista³; 2. uso de aparatos dentales, el tabaquismo, hábitos alimenticios inadecuados, tratamientos contra enfermedades terminales, trastornos endocrinos, variaciones de la inmunidad específica, disminución de la materia antifúngica de la saliva (como histatinas) y variaciones sistémicas de la inmunidad son los factores que, individualmente o en grupo, determinan las condiciones para la presencia o incremento de microorganismos y constituyen vectores capaces de producir daño tisular³.

Con relación a la *C. albicans* en lesiones inducidas por aparatos dentales, más común es la Estomatitis Subprotésica (ESP), la cual puede darse a través del nicho que se crea a partir de una prótesis mal adaptada, generando traumas y rupturas en la barrera de la mucosa que puede ser un asiento para este microorganismo; prótesis en mal estado que presentan porosidades en las cuales puede adherirse, así como también la higiene deficiente de las mismas que favorece la formación de biopelículas, aunado a condiciones clínicas y

médicas que compromete el sistema de defensa del hospedero o aquellas y el estado de la mucosa bucal (ruptura de la barrera epitelial y xerostomía)¹.

Una de las alternativas referente al tratamiento convencional sugerido por la Asociación Dental Americana (ADA) consiste en el cese del uso nocturno de la prótesis, mejora de la higiene, uso de colutorios con clorhexidina, y uso de antimicóticos; en lo que respecta a este último punto la mayoría de pacientes portadores de prótesis son personas de la tercera edad y por ende están polimedcados, desarrollando en ciertos casos efectos secundarios o interacciones medicamentosas, cuando se administran por periodos prolongados elevan las enzimas hepáticas, por lo que es importante el monitoreo constante de la función hepática, además la acción fungicida requiere concentraciones muy elevadas; por este motivo, si la terapéutica a dosis fungistáticas no se administra durante un periodo suficiente, pueden producirse recaídas⁴. La Organización Mundial de la Salud (OMS), sostiene que cerca del 50% de los medicamentos se prescriben de manera inapropiada, tanto para individuos sanos como enfermos, jóvenes o viejos, donde la media diaria de consumo oscila entre 4 a 5 y hasta 8 medicamentos por persona anciana^{5,6}.

Un ejemplo de estas interacciones medicamentosas es descrita por Carrasco en el 2022, en un caso clínico con un medicamento de uso frecuente (verapamilo 240 mg con fluconazol de 200 mg), resultando una hiperplasia gingival que coincidió con el comienzo del tratamiento con el antifúngico; concluyendo que, dicha interacción puede producir una posible acumulación del antagonista del calcio con el consiguiente riesgo de manifestaciones tóxicas, y el fluconazol al ser un inhibidor enzimático puede incrementar las concentraciones plasmáticas de verapamilo por la posible reducción del metabolismo hepático del antagonista del calcio metabolizado a través del CYP3A4⁷.

Adicionalmente el efecto de los antimicóticos sobre las especies de *Candida* es poco certero debido a la creciente resistencia de estas a los mismos¹, situación debida a varios agentes antifúngicos, y de algunas cepas a múltiples fármacos (MDR) (azoles, polienos y equinocandinas)⁸. Esta resistencia se debe a 2 categorías: la primera es la microbiológica, que se caracteriza por el crecimiento del microorganismo a dosis normales del antifúngico (sin embargo, éste puede ser inhibido a una concentración más alta), y la segunda es la resistencia clínica, que está dada por el crecimiento del microorganismo a pesar de la administración de un agente antifúngico lo que se asocia con una alta probabilidad de falla terapéutica. En otras palabras, el patógeno no se puede inhibir a dosificaciones normales, pero si a concentraciones más altas las cuales podrían ser no seguras para el paciente⁴.

Según lo descrito anteriormente existe una gran desventaja en la respuesta del uso de tratamiento farmacológico en la *C. albicans* debido a los efec-

tos adversos y fallas terapéuticas que se presentan en el paciente, por lo que hoy día se han implementado alternativas fitoterapéuticas para tratar la ESP causada principalmente por la *Candida*, por tal razón esta investigación tuvo como objetivo realizar una Revisión Narrativa para identificar las diferentes alternativas de la fitoterapia en el tratamiento de la candidiasis oral; debido a que esta terapia ocupa un lugar importante como alternativa terapéutica, así lo confirman Cadena *et al.*⁹, quienes concluyen que la fitoterapia es una alternativa viable para todos los profesionales de la salud en la prevención y tratamiento de varias patologías⁹; debido a los altos costos que implican los fármacos antimicóticos, la creciente aparición de resistencia a los medicamentos de *Candida* a los medicamentos y el declive en algunos países en los últimos años en la adquisición de estos.

Los estudios sobre las propiedades químicas y farmacológicas de las plantas medicinales permiten indicar su uso, presentan baja toxicidad cuando se las usa o aplica correctamente, significando una de las principales ventajas del uso de la fitoterapia, además de su bajo costo⁹.

Se realizó una búsqueda en los idiomas inglés y español a través de motores de búsqueda y bases de datos como ScienceDirect (Elsevier), PubMed (MedLine), SciELO y el buscador Google Académico, de artículos publicados durante los últimos 5 años, en un rango comprendido entre el 2017 y 2022. Los descriptores utilizados para la búsqueda electrónica fueron, DECS: phytotherapy, oral candidiasis, fitoterapia, candidiasis bucal y MESH: “candidiasis, oral”, además se incluyeron los operadores lógicos “y/and” y “o/or” y palabras clave que permitieron la recopilación de publicaciones relacionadas.

Se consideraron artículos con calidad metodológica a juicio de los investigadores y publicados en revistas científicas, de los cuales fueron seleccionados veinte y siete documentos. Para la elección de estos artículos se realizó la lectura del resumen, seleccionando los trabajos con mayor interés para el estudio. Finalmente se analizaron los artículos más relevantes y se leyeron en su totalidad por los investigadores; con el propósito de aumentar la cantidad de estudios analizados se realizó una búsqueda dentro de las referencias bibliográficas de los artículos relacionados y de utilidad para la investigación, incorporándolos a la base de datos. Para un procesamiento práctico de la información, cada artículo fue clasificado de acuerdo con el tipo de fitoterapia empleado y organizando el uso de las diversas alternativas fitoterapéuticas en la candidiasis bucal.

Desarrollo

Según Bagán, citado por López *et al.*⁴, la candidiasis “es una enfermedad micótica causada por cualquiera de las especies del género *Candida*, constituyéndose como una enfermedad oportunista, muy frecuente en nuestros días,

en la que siempre se debe investigar la presencia de factores favorecedores del crecimiento y transformación patógena del germen”¹⁰. Es una enfermedad de la piel y la mucosa, causada por un hongo del género *Candida*¹⁰. Dentro de este género existen varios tipos de microorganismos:

La *C. albicans* es el principal agente productor de candidiasis de la mucosa del tracto gastrointestinal (TGI), vaginal, oral y cutánea (>90%), está considerada como causante de infecciones de origen endógeno².

El complejo *C. parapsilosis* está conformado por tres especies: *C. parapsilosis*, *C. orthopsilosis* y *C. metapsilosis*, es el 2º agente más aislado en candidemias. El complejo es considerado patógeno exógeno y se encuentra como colonizador transitorio de piel-uñas y, ocasionalmente, de mucosas. Se asocia a infecciones adquiridas a través de las manos y de los ambientes hospitalarios e, igualmente, también con nutrición parenteral, cirugías recientes que requieran catéteres intravenosos².

La *C. tropicalis* es el 3º agente en frecuencia de aislamiento, tiene gran capacidad invasiva, el 50-60% de los pacientes colonizados desarrollan candidiasis. Es considerada una causa importante de candidiasis invasora en pacientes con cáncer, especialmente con leucemia, neutropenia y en trasplante de células madre².

La *C. glabrata* es junto con *C. krusei* la especie menos susceptible; asociada al 75% de las candidemias de los pacientes en tratamiento con coronas sobre implantes. Se la asocia a pacientes mayores de 60 años, trasplantados de órganos sólidos o con cáncer. La *C. krusei* trata de un microorganismo multidrogaresistente debido a que tiene una resistencia intrínseca al fluconazol, una susceptibilidad disminuida a la anfotericina y la flucitosina que está además asociada a alta mortalidad (80%-40%). Está asociada a pacientes con neutropenia².

La *C. dubliniensis* presenta la frecuencia más elevada de aislamientos orofaríngeos de pacientes VIH positivos. Esta nueva especie también ha sido aislada de muestras de pacientes VIH (-)².

La *Candida* forma parte del microbiota oral normal en individuos inmunocompetentes; estas especies se encuentran en el 30 al 60% de los adultos y en el 45 al 65% de los bebés, por lo que les considera como una población comensal en lugar de patológica¹¹.

La candidiasis oral puede ser pseudomembranosa, eritematosa e hiperplásica crónica. La **candidiasis pseudomembranosa** es frecuente en pacientes con enfermedades crónicas y en lactantes. Se presenta como placas blancas, blandas y ligeramente elevadas, con mayor frecuencia en la lengua y la mucosa bucal. Las placas se asemejan a la cuajada y consisten en masas enredadas de hifas fúngicas con epitelio descamado entremezclado, restos necróticos, queratina, leucocitos, fibrina y bacterias. Esta placa blanca, cuan-

do se limpia, deja un área eritematosa¹². La **candidiasis eritematosa** también se conoce como dolor de boca por antibióticos. Se presenta como secuela del uso de antibióticos de amplio espectro o corticoides. Las lesiones se presentan como áreas eritematosas consistentemente dolorosas junto con atrofia papilar central de la lengua. También se conoce como lesión en beso cuando el paladar está involucrado y presenta eritema debido al contacto con la lengua¹². La **candidiasis hiperplásica crónica**, también conocida como leucoplasia candidiásica, se presenta con placas persistentes de color blanco firme en los labios, la lengua y la mucosa bucal. Estas placas pueden ser homogéneas o nodulares y persistir durante años. Tiene potencial premaligno¹².

Existen también otras lesiones asociadas a *Candida* spp. como: ESP, es una lesión eritematosa restringida al área de soporte protésico, afecta principalmente al paladar. De acuerdo con la clasificación clínica de las lesiones según Newton pueden observarse áreas puntiformes (tipo I Newton), eritematosas difusas (tipo II Newton) o de tipo granular/papilar (tipo III Newton). Los factores predisponentes son: deficiente higiene oral, desajuste o uso prolongado de prótesis y disminución del flujo salival¹³. Queilitis angular; se presenta clínicamente como fisuras, eritema o una combinación entre ambas en los bordes comisurales y puede ser unilateral o bilateral, es asintomática y en algunos casos presenta dolor a la palpación. Este tipo de lesión puede estar o no asociada a *Candida*. Existen factores predisponentes que condicionan su aparición como la disminución de la dimensión vertical y el aumento de pliegues periorales debido al envejecimiento¹³, y la Glositis romboidal, clínicamente asintomática, se ubica en el dorso de la lengua en la línea media como área eritematosa, lisa o lobulada, con bordes bien demarcados, simétrica con depapilación; se asocia con hábito tabáquico y uso frecuente de inhaladores esteroidales¹³.

Aunque *Candida albicans* es la etiología más prevalente de candidiasis, ha habido un aumento significativo en las especies que no son *Candida* en los últimos tiempos. Es importante conocer las especies no *albicans* ya que el tratamiento depende de eso, y el uso de ciertos medicamentos de uso común, pueden ser resistentes al fluconazol. La incidencia de candidiasis invasiva y diseminativa ha ido en aumento a nivel mundial, y las personas con un sistema inmunitario deteriorado son las más vulnerables¹².

El tratamiento para la candidiasis oral se reduce al uso de antimicóticos convencionales, y si no se da suficiente importancia al género y a la especie cuando se prescribe un tratamiento específico, se puede crear resistencia a los antifúngicos utilizados, ya que la *Candida* varía en su susceptibilidad a los agentes antimicóticos comunes¹³.

Los antimicóticos convencionales son administrados en forma de suspensiones, comprimidos o geles orales. Estas formulaciones debido a la acción

de la saliva son incapaces de mantener la concentración del agente activo en la lesión durante un periodo de tiempo adecuado, provocando efectos secundarios importantes e interacciones con fármacos de uso común en pacientes crónicos¹³. El uso inadecuado de los antifúngicos ha generado que el espectro de actividad disminuya significativamente en los antimicóticos existentes utilizados para el tratamiento debido a una identificación errónea de la especie y prescripción inconcurrente.

Dentro de los antifúngicos convencionales existen cinco familias de antifúngicos: polienos, azoles, equinocandinas, alilaminas y pirimidinas fluoradas:

En la de los **Polienos** se encuentra la nistatina y anfotericina B, ambos poseen características estructurales similares. Su mecanismo de acción se basa en la unión al ergosterol de la membrana fúngica, alterando la permeabilidad celular por la formación de poros, con efecto fungicida. La nistatina es un macrólido poliénico obtenido de cepas de *Streptomyces noursei*. Está disponible como suspensión, crema tópica y comprimidos. Es de amplio espectro; en odontología se usa de forma tópica con posibles efectos adversos como irritación local, náuseas, vómitos y diarrea. Es el antifúngico convencional más utilizados en el tratamiento de la candidiasis oral. Durante el embarazo y la lactancia el uso de nistatina es segura. La Infectious Diseases Society of América (IDSA), para el tratamiento de candidiasis oral leve, recomienda nistatina de uso tópico en suspensión de 100.000 UI / ml en dosis de 4 a 6 ml cuatro veces al día, o comprimidos de 200.000 UI a 400.000 UI administradas cuatro veces al día durante 7 a 14 días¹³. Sin embargo, su escaso tiempo de retención en la cavidad oral, múltiples dosis requeridas sumado a los efectos adversos, incentivan la búsqueda de nuevas formulaciones que reduzcan las desventajas y permitan mantener la efectividad del tratamiento¹³. Otro antifúngico de esta familia es la anotericina B (AmB), sintetizada por *Streptomyces nodosus* éste posee acción fungistática o fungicida, es utilizado para tratar candidiasis invasoras¹³.

Azoles estos antifúngicos se dividen en dos subgrupos: imidazoles y triazoles, ambos están compuestos por moléculas sintéticas, correspondientes a anillos heteropentacíclicos, imidazoles con 2 y triazoles con 3 átomos de nitrógeno. Los azoles son fungistáticos, impiden la síntesis de ergosterol al inhibir la enzima dependiente del citocromo P450 (CYP450), lanosterol 14- α -desmetilasa, provocando alteración en la permeabilidad e inhibición del crecimiento celular. Al grupo de los Imidazoles pertenecen el clotrimazol y miconazol. El clotrimazol de uso tópico y de acuerdo con la Food and Drug Administration (FDA), está indicado para el tratamiento de candidiasis vulvovaginal, cutánea, dermatofitosis y otras infecciones superficiales. Mientras que miconazol se utiliza para candidiasis orofaríngea y vulvovaginal, está

disponible en comprimidos, cremas, soluciones, ungüentos, aerosoles y supositorios¹³. Triazoles a este grupo pertenecen fluconazol, itraconazol, isavuconazol, voriconazol y posaconazol. Se caracterizan por tener un amplio espectro de actividad antifúngica. Actualmente se utiliza para tratamiento de candidiasis sistémica. Una de las principales desventajas es que inhibe diversas isoformas del citocromo P450, y el metabolismo de otros fármacos. El fluconazol se caracteriza por su excelente biodisponibilidad y baja toxicidad, además, la incidencia de efectos adversos es baja, siendo las más frecuentes náuseas, vómitos, dolores de cabeza, erupción cutánea, dolor abdominal y diarrea¹³.

Equinocandinas es una familia de lipopéptidos semisintéticos, cuyo mecanismo de acción es inhibir la subunidad catalítica β (1,3)-glucano sintasa, esencial para la síntesis de la pared fúngica, aumentando la susceptibilidad a lisis celular. Su espectro de acción es amplio para *Candida* spp. incluyendo cepas sensibles y resistentes a polienos y azoles, no obstante *C. parapsilosis* es intrínsecamente menos susceptible¹³.

Alilaminas, a esta familia corresponden naftifina y terbinafina son de origen sintético, su mecanismo de acción consiste en bloquear la ruta de síntesis del ergosterol, inhibiendo la acción de la enzima escualeno epoxidasa. No son utilizadas para el tratamiento de candidiasis oral¹³.

Pirimidinas fluoradas en esta familia se encuentra flucitosina, compuesto sintético, análogo de pirimidina, no es utilizada para el tratamiento de las candidiasis orales y raramente para el tratamiento de candidiasis sistémicas. Debido a su efecto altamente tóxico sobre hígado y médula ósea, se utiliza en bajas concentraciones y combinada con otros antifúngicos¹³.

Convencionalmente el uso de fármacos antifúngicos beneficia la erradicación de la candidiasis oral; sin embargo, los crecientes fenómenos de resistencia a los medicamentos y el aumento de infecciones causadas por especies no *albicans* han ocasionado repuestas poco favorables a los antifúngicos comunes como las equinocandinas y los azoles; sumado a esto, la mala identificación y prescripción de estos fármacos, ha orientado las investigaciones hacia la experimentación de terapias alternativas¹⁴. La resistencia también puede darse de forma cruzada a dos o más clases de antifúngicos, generando una situación preocupante y que requiere contramedidas apropiadas a través de moléculas más potentes³. Ante esta situación la comunidad científica se ha planteado alternativas antimicrobianas de origen natural que sean eficientes y cuyos efectos adversos y colaterales sean menores en el ser humano. Estas propuestas se denomina terapias biológicas, y son un conjunto de procedimientos donde se hace uso de organismos vivos o sus productos para afrontar la agresión de los microorganismos patógenos¹⁵.

Entre estas alternativas destaca la **fitoterapia**, una opción terapéutica de gran validez basada en el uso de diversos componentes activos que se encuentran en diferentes especies vegetales, de fórmulas compuestas por una o varias plantas y/o hierbas; es una alternativa que podría disminuir los efectos secundarios presentes en fármacos convencionales, como la resistencia a diferentes medicamentos³. La preparación de soluciones fitoterapéuticas con plantas medicinales resulta en productos de formatos diversos, tales como jarabes, pomadas, polvos o ralladuras, comprimidos, aceites, extractos, esencias, bálsamos, soluciones bebibles, etc.

La OMS refiere el concepto de fitoterapia, como una ciencia encargada del estudio de productos vegetales para su posterior utilización en la terapia de estados patológicos. El óptimo desenvolvimiento de la funcionalidad del producto vegetal depende de la forma de recolección y de conservación de la planta medicinal¹⁶.

La utilización de productos naturales en la prevención y tratamiento de enfermedades bucales ha aumentado progresivamente porque no son invasivos, generan pocos efectos secundarios y resultan ser menos costosos, lo que favorece el uso casero de productos naturales, principalmente en la población de bajo poder adquisitivo. Hay una gran variedad de productos naturales con múltiples efectos beneficiosos que pueden contribuir eficazmente contra las especies de *Candida*¹⁶, incluidos extractos aislados de ajo (*Allium sativum* L., *Tulbaghia alliace* o *Tulbaghia violacea*), aceite de coco (*Cocos nucifera*), menta (*Mentha piperita* L.) o salvia (*Salvia officinalis* L.), canela (*Cinnamomum zeylanicum*), aceite de árbol de té (*Melaleuca alternifolia*), uña de gato (*Uncaria tomentosa*) y tomillo (*Thymus vulgaris*). Una condición que compromete el uso de las distintas plantas es la dificultad para aislar las moléculas responsables del efecto inhibitorio observado sobre *Candida*, ya que generalmente, estos extractos naturales son complejos y se utilizan sin procesamiento adicional¹⁷.

Cinnamomum zeylanicum (**Canela**), ha demostrado tanto empírica como metodológicamente su eficacia sobre este tipo de afección bucal. En la determinación de la eficacia antifúngica de cuatro concentraciones diferentes (25%, 50%, 75% y 100%) del aceite esencial de *C. zeylanicum* (Canela) (EOC), en comparación con la nistatina (Mycostatin) en suspensión oral 100.000 U/mL frente a *Candida albicans*, los resultados demostraron que el aceite esencial de *C. zeylanicum* mostró una efectividad antifúngica directamente proporcional a medida que aumentaba la concentración frente a las cepas de *C. albicans*, además de que aumentaba su acción pasando las 24 h a 48 h¹⁸. Por otra parte, la nistatina fue la de menor eficacia antifúngica, lo que sugiere el potencial uso del aceite esencial de *C. zeylanicum* como una posible alternativa terapéutica atractiva para el control de enfermedades causadas por cepas de *C. albicans* resistentes a la nistatina¹⁸.

Melaleuca alternifolia (Aceite de árbol de té) obtenida por la hidrodestilación de las hojas, se describe como una especie de matorral y se puede encontrar principalmente en América del Sur, el oeste de India y Australia; este aceite es una mezcla compleja de sustancias, en donde el terpinen-4-ol es el compuesto principal responsable de las propiedades terapéuticas de la *M. alternifolia*¹⁹. Al *M. alternifolia* se le atribuye su capacidad para desnaturalizar proteínas y alterar las propiedades y la función de la membrana celular, lo que lleva a la pérdida de componentes intracelulares y finalmente a la muerte celular²⁰. En un estudio hecho por Kumar *et al.*²¹, evaluaron la eficacia del aceite esencial de *M. alternifolia* mezclado en diferentes concentraciones con dos materiales de revestimiento blando en diferentes prótesis contra la colonización y la inhibición de *C. albicans* en concentraciones y dosis variables. Los resultados indicaron que los discos tratados con aceite esencial de *M. alternifolia* mostraron una reducción significativa en unidades formadoras de colonias con cada concentración creciente, con la mayor reducción observada en la concentración de 40% vol/vol y una zona máxima de inhibición de *C. albicans* que los discos que no fueron tratados con este producto. Estos resultados afirman lo dicho por Satheesh²⁰, quien sugiere que el aceite de *M. alternifolia* demuestra tener una fuerte actividad fungicida inhibidora de *C. albicans* y además, en combinación con un acondicionador de tejidos como el Visco-gel se pueden utilizar como una terapia alternativa eficaz para la EP.

Uncaria tomentosa (Uña de gato) es una planta nativa aborigen, tradicional de la región selvática Amazónica y de otras áreas tropicales de clima cálido y húmedo en América del Sur y en Centro América. Entre sus propiedades destaca su acción antimicótica y antibacteriana⁹. Cadena *et al.* evaluaron la efectividad antifúngica de diferentes concentraciones hidroalcohólicas de la *Uncaria tomentosa* el cual es un alcaloide oxindólico pentacíclico que posee propiedades antifúngicas en cepas de *C. albicans*. Los resultados reflejaron que la *C. albicans* es sensible al extracto hidroalcohólico al 100% como lo es con la nistatina (valor de referencia), y mientras la concentración del extracto disminuía también su sensibilidad, siendo la concentración al 50% y 75% de sensibilidad intermedia y la solución hidroalcohólica al 25% considerada como resistente, demostrando de esta manera la efectividad de la *Uncaria tomentosa* como terapia alternativa válida para el tratamiento de la *C. albicans*⁹.

Aceite esencial de *Thymus vulgaris* (tomillo) y su componente activo el timol, se ha utilizado como agente antioxidante, antiinflamatorio, anestésico local, antiséptico, antibacteriano y antifúngico. La actividad anticandidiásica de *T. vulgaris* y timol contra cepas resistentes a los medicamentos de *C. albicans* y *C. tropicalis* ha demostrado una actividad anticandidiásica prometedora²². Alshaikh y Perveen²³, evaluaron la efectividad del aceite esencial de tomillo contra *C. albicans spp* resistente a los medicamentos antifúngicos

clínicos, se registró una fuerte actividad antifúngica en el tratamiento contra *C. albicans*. 17 de 20 aislamientos mostraron una concentración inhibitoria mínima tan baja con 0,6 L/mL, donde el crecimiento fúngico se inhibió por completo, concluyendo que el aceite fue más potente para matar los patógenos fúngicos que el fluconazol²³. Por otra parte, los datos obtenidos en el estudio de Jafri y Ahmad²², indican que los aceites esenciales de *Thymus vulgaris* y timol (99% de pureza) presentaron actividad fungicida en lugar de fungistática, muy importante para combatir las infecciones recalcitrantes.

Allium sativum (ajo), una planta que exhibe múltiples propiedades terapéuticas que han sido estudiadas para tratar distintos tipos de enfermedades²⁴. Diba y Alizadeh²⁵, evaluaron la eficacia de *A. sativum* y *A. hirtifolium*, examinando la actividad *in vivo* contra *C. tropicalis* en un modelo de infección sistémica en ratones de laboratorio. La eficacia se evaluó en ratones durante un período de 28 días después de la infección, Los resultados mostraron una inhibición significativa del crecimiento, demostrando que *A. hirtifolium* y *A. sativum* disminuyeron el crecimiento de *C. tropicalis* casi tan eficientemente como el fluconazol²⁵. Por otro lado, los resultados del estudio realizado por Mestanza *et al.*²⁴, señalaron que el extracto acuoso del bulbo de *A. sativum* ejerce mecanismos de acción de actividad antifúngica sobre *Candida albicans* resistente a la nistatina, y que a medida que aumenta la concentración del extracto acuoso, existe también una mayor susceptibilidad de dichas cepas.

Salvia officinalis L (La Salvia de Castilla), es una planta compuesta por polifenoles como carnosol, ácido rosmarínico, apigenin, hispidulin, cafeico, y ursólico, a los cuales se les atribuye propiedades astringentes, antisépticas, antiinflamatorias, antimicrobianas y antioxidantes¹⁶. Almeida *et al.* (2018), evaluaron el potencial antimicrobiano “*in vitro*” de *S. officinalis L.* contra patógenos en la cavidad oral, donde valoraron el potencial antimicrobiano del extracto etanólico de hoja de *S. officinalis L* mediante microdilución en caldo, con determinación de concentración mínima inhibitoria (MIC), y concentración mínima bactericida/fungicida (MBC/MFC), contra las especies *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida guilliermond*, *Candida krusei* y *Candida tropicalis*, obteniendo como resultado un potencial antifúngico moderado frente a las especies de *Candida* (MIC = 1 mg/mL), y el extracto etanólico de hoja de *S. officinalis* presentó actividad antimicrobiana en la cavidad oral contra patógenos. Estos resultados apuntan a *S. officinalis* como una posible fuente de principios activos en el desarrollo de formulaciones con actividad antimicrobiana de uso odontológico.

Cocos nucifera (Aceite de coco) es el fruto del cocotero, no solo se usa el fruto sino también la madera de su tronco. Esta planta presenta entre sus propiedades la acción bactericida, antioxidante, antiparasitaria, hipoglucemiante, hepatoprotector y estimula el sistema inmunológico por cuanto tie-

ne un alto contenido de ácidos grasos. Investigaciones determinaron que el aceite de coco modificado por enzimas tiene potencial como antimicrobiano comercializable que podría ser de interés particularmente para el sector de la salud bucal. El aceite esencial del coco tiene cientos de usos por su contenido abundante de ácido láurico de características antibacterianas, antivíricas y antimicóticas¹⁶.

El aceite de coco se presenta como un colutorio efectivo para la vigilancia de la biopelícula, su uso frecuente evita la adherencia bacteriana, con lo cual retrasa su proliferación. El aceite de coco ayuda a combatir las bacterias que están causando el problema y reduciendo la inflamación, permitiendo la reparación de los daños con mayor rapidez y dejando una ligera capa protectora¹⁶. Sanco *et al.* (2018) en una investigación experimental obtuvieron cepas de *Candida albicans* certificadas, activándolas luego para poder efectuar siembras de colonias de *Candida albicans* en 5 placas Petri rotuladas que contenían el medio de cultivo ideal para *Candida albicans* (agar saboraud), posteriormente se disolvió el aceite esencial de cocos nucifera (coco), con dimetil sulfoxido a las concentraciones de 25% y 50%, la concentración al 100% fue recolectada directamente del frasco; para comprobar su efecto se colocaron discos de cada concentración en cada placa y un disco prueba control de clorhexidina al 2%; se observaron los resultados a las 24, 48 y 72 horas y se anotaron en una ficha de observación laboratorial, de acuerdo a los protocolos establecidos. Los resultados obtenidos permiten demostrar que el aceite esencial de *Cocos nucifera* (coco), en sus diferentes concentraciones (25%, 50% y 100%), no evidenciaron tener algún efecto antifúngico sobre las cepas de *Candida albicans* en ninguno de los tiempos evaluados, en tanto que el control de clorhexidina al 2% obtuvo eficacia antifúngica en los tiempos establecidos para el estudio.

Cadena *et al.*⁹, evaluaron el efecto de tres fitocompuestos, carvacrol, cinamaldehído y timol, contra las células planctónicas y sésiles de *Candida*. Se evaluó la reducción de la biomasa del biofilm y la actividad metabólica durante las fases de adhesión y biofilm maduro. *Candida albicans* fue la especie de *Candida* que más biopelículas produjo. Todos los fitocompuestos probados fueron fungicidas contra las células planctónicas de *Candida*. El cinamaldehído fue el más activo en la inhibición de la adhesión del biofilm, pero el carvacrol y el timol redujeron significativamente tanto la biomasa del biofilm maduro como la actividad metabólica. Estos resultados destacan el papel del cinamaldehído, el carvacrol y el timol como alternativas prometedoras para el tratamiento de la candidiasis debido a sus capacidades antibiofilm, y subrayan la necesidad de continuar con los estudios sobre su seguridad, toxicidad y farmacodinámica y farmacocinética²⁶.

Un estudio reciente realizado por Jafri y Ahmad²², examinó el efecto del *Thymus vulgaris* EO (Thyme, TEO), y el timol su principal compuesto activo, en *C. tropicalis*; resultó que el timol en 0,78-25 µg / mL y TEO utilizados a la misma concentración contribuyeron a la reducción significativa de la formación de biopelículas por parte de *C. tropicalis*; la misma investigación mostró que cuando se trataba con timol, las células del biofilm de *C. albicans* mostraban desagregación y formas deformadas. Además, se redujo la formación de hifas en las biopelículas de *C. tropicalis*^{22,27}.

Los aceites esenciales se han utilizado en muchos estudios “*in vitro*” y hasta la fecha, han mostrado notables efectos antifúngicos, especialmente contra *Candida* spp. Estos hallazgos han sido respaldados con resultados similares de ensayos clínicos, lo que establece aún más a los AE (Aceites esenciales), como una terapia alternativa contra muchas enfermedades fúngicas. Existe una creciente demanda de terapias naturales y una creciente necesidad de investigación clínica sobre varios aceites esenciales, ya que la evidencia empírica sugiere que estos compuestos naturales podrían ser altamente eficaces como agentes antifúngicos. Esto se debe en parte a la alta eficacia terapéutica y baja toxicidad en el tratamiento de diferentes infecciones fúngicas causadas por *Candida* spp. Por lo tanto, numerosos Aceites Esenciales deben considerarse como agentes potenciales contra *Candida*, especialmente para el tratamiento de cepas de *Candida* resistentes a los medicamentos. Además, los AE podrían usarse en combinación con medicamentos convencionales para aumentar la eficacia terapéutica y disminuir los efectos secundarios y la toxicidad que pueden observarse en pacientes en recuperación. Muchos estudios clínicos han informado que el uso de AE es eficaz en el tratamiento de la candidiasis vulvovaginal y la candidiasis oral²⁷.

Conclusión

El uso de plantas medicinales con actividad antifúngica tiene un resultado prometedor para el manejo de la candidiasis oral; sin embargo, la evidencia es limitada y se necesitan más estudios que confirmen su eficacia y seguridad para que puedan ser utilizados en el ámbito clínico. El motivo principal del uso de plantas como fitoterapéuticos para el control de la candidiasis oral, es poder disminuir los efectos secundarios de la terapia tradicional, como lo es la creciente resistencia de este género a los antimicóticos.

Realizar un diagnóstico preciso e identificar las especies de *Candida* involucradas, evitar los tratamientos empíricos y consecuentemente el desarrollo de la resistencia antifúngica. De allí la importancia de la investigación científica sobre las propiedades químicas y farmacológicas de las plantas medicinales que indican su uso apropiadamente.

Las principales ventajas del uso de la fitoterapia, es que son tratamientos de bajo costo y presentan una baja toxicidad cuando se aplica correctamente.

Bibliografía

1. Paredes F, Salas Osorio E. Probióticos en el tratamiento de la estomatitis Subprotésica asociada a *Cándida albicans*. Revisión de alcance. Revista Odontológica de los Andes. 2021; 16: 112-29.
2. Mosquera Cardenas HJ. Identificación de candida en cavidad bucal de pacientes con diabetes y vih/sida. Revista Estomatología. 2022 Mar 11; 30(1).
3. Cuenca León K, Pacheco Quito EM, Granda Granda Y, Vélez León E, Zarzuelo Castañeda A. Phytotherapy: A Solution to Decrease Antifungal Resistance in the Dental Field. Biomolecules. MDPI; 2022,12
4. López-Ávila K, Dzul-Rosado KR, Lugo-Caballero C, Arias-León JJ, Zavala-Castro JE. Mecanismos de resistencia antifúngica de los azoles en *Candida albicans*. Una revisión. Revista Biomédica. 2016, 15; 27(3): 127-36.
5. Guthrie B, Makubate B, Hernandez-Santiago V, Dreischulte T. The rising tide of polypharmacy and drug-drug interactions: population database analysis 1995-2010. BMC Med [Internet]. 2015 Dec 12 [cited 2022 Nov 21]; 13(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25889849/>
6. Gómez Aguirre N, Caudevilla Martínez A, Bellostas Muñoz L, Crespo Avellana M, Velilla Marco J, Díez-Manglano J. Polypathology, polypharmacy, medication regimen complexity and drug therapy appropriateness. Rev Clin Esp [Internet]. 2017 Jun 1 [cited 2022 Nov 21]; 217(5): 289-95. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28215652/>
7. Núñez MA, Serrano JM, Sánchez-Fuentes Machuca J, Chía Sobrinos MB, Magariños Herrera M. Evidencia farmacogenética disponible de los subgrupos terapéuticos más consumidos en España. Farmacéuticos Comunitarios. 2022 Jun 15; 14.
8. Chowdhary A, Voss A, Meis JF. Multidrug-resistant *Candida auris*: “new kid on the block” in hospital-associated infections? J Hosp Infect [Internet]. 2016 Nov 1 [cited 2022 Nov 21]; 94(3): 209-12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27634564/>
9. Cadena Uguña KB, Pazán León P, Farfán Chacha A. Antifungal effect of different hydroalcoholic concentrations of *Uncaria Tomentosa* against *Candida Albicans*: In vitro study. Revista Odontología. 2017; 19: 30-9.
10. Rodríguez Ortega J, Miranda Tarragó J, Morejón Lugones H, Santana Garay J. Candidiasis de la mucosa bucal: Revisión bibliográfica. Revista Cubana de Estomatología [Internet]. 2002; 39. Available from: <https://www.researchgate.net/publication/262584862>
11. Taylor M, Brizuela M, Raja A. Oral Candidiasis [Internet]. StatPearls. StatPearls Publishing; 2022 [cited 2022 Sep 29]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545282/>
12. N R A, B. Rafiq N. Candidiasis [Internet]. StatPearls Publishing; 2022 [cited 2022 Sep 29]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560624/>
13. Brevis Palma CP, Carrasco Jorquera DA. Antifúngicos convencionales y terapias alternativas o complementarias para la candidiasis oral: Revisión narrativa [Internet]. Universidad de Talca. Facultad de ciencias de la salud. Departamento de Estomatología. 2020. Available from: <https://scholar.google.es/citations?user=DYEg1kQAAAAJ&hl=es&oi=ao>
14. Contaldo M, di Stasio D, Romano A, Fiori F, della Vella F, Rupe C, et al. Oral candidiasis and novel therapeutic strategies: antifungals, phytotherapy, probiotics, and photodynamic therapy. Curr Drug Deliv [Internet]. 2022 Apr 20 [cited 2022 Nov 21]; 19. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35440307/>
15. Cutipa Torres LG, Hidalgo Carlos XA. Terapias biológicas para el control de *Candida albicans* de interés estomatológico: Una revisión [Internet]. [Piura Peru]; 2020 [cited 2022 Sep 29]. Available from: <https://repositorio.ucv.edu.pe/handle/20.500.12692/62675>
16. Guitiérrez R, Albarrán R. Uso de plantas medicinales como terapia coadyuvante en el tratamiento periodontal. Revisión de la literatura. Revista odontológica de los Andes, 2019; 15(1): 138-51.
17. Salazar SB, Simões RS, Pedro NA, Pinheiro MJ, Carvalho MFNN, Mira NP. An overview on conventional and non-conventional therapeutic approaches for the treatment of candidiasis and underlying resistance mechanisms in clinical strains. Journal of Fungi. 2020, 1; 6(1).

18. Hurtado R, Peltroche N, Mauricio F, Gallo W, Alvítez-Temoche D, Vilchez L, et al. Antifungal efficacy of four different concentrations of the essential oil of *cinnamomum zeylanicum* (Canela) against *Candida albicans*: An in vitro study. *J Int Soc Prev Community Dent.* 2020, 1; 10(6): 724-30.
19. Felipe L de O, Júnior WF da S, Araújo KC de, Fabrino DL. Lactoferrin, chitosan and *Melaleuca alternifolia*-natural products that show promise in candidiasis treatment. *Brazilian Journal of Microbiology.* 2018, 1; 49(2): 212-9.
20. Kumar PS. The influence of *Azadirachta indica*, *Melaleuca alternifolia*, and *Cocos nucifera* on *Candida albicans* strain in tissue conditioner at varying time intervals. *J Indian Prosthodont Soc.* 2020 Apr 1; 20(2): 171-9.
21. Vankadara SK, Hallikerimath RB, Patil V, Bhat K, Doddamani MH. Effect of *Melaleuca alternifolia* mixed with tissue conditioners in varying doses on colonization and inhibition of *Candida albicans*: An in vitro study. *Contemp Clin Dent.* 2017,1; 8(3): 446-50.
22. Jafri H, Ahmad I. Thymus vulgaris essential oil and thymol inhibit biofilms and interact synergistically with antifungal drugs against drug resistant strains of *Candida albicans* and *Candida tropicalis*. *J Mycol Med.* 2020,1; 30(1).
23. Alshaikh NA, Perveen K. Susceptibility of fluconazole-resistant *Candida albicans* to thyme essential oil. *Microorganisms.* 2021,1; 9(12).
24. Mestanza Carrasco KE, Vásquez Pachamango EJM, Iglesias Osoreo S, Moreno Mantilla M. Efecto inhibitorio in vitro del extracto acuoso de "allium sativum L." Frente a cepas de "candida albicans" resistente a la nistatina obtenidas de un hospital de Chiclayo. *Medicina Naturista.* 2020, 6; 14(2).
25. Diba A, Alizadeh F. In vitro and in vivo antifungal activity of *Allium hirtifolium* and *Allium sativum*. *Avicenna Journal Dhytomedicine.* 2018; 8(5): 465-74.
26. Miranda-Cadena K, Marcos-Arias C, Mateo E, Aguirre-Urizar JM, Quindós G, Eraso E. In vitro activities of carvacrol, cinnamaldehyde and thymol against *Candida* biofilms. *Biomed Pharmacother* [Internet]. 2021 Nov 1 [cited 2022 Nov 21]; 143. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34649348/>
27. Tran HNH, Udoh S, Russell G, Okeyoyin OR, Aftab S, Rodriguez I, et al. Recent Advances in the Application of Essential Oils as Potential Therapeutic Candidates for *Candida*-Related Infections. *Applied Microbiology* 2022, Vol 2, Pages 397-413 [Internet]. 2022 Jun 15 [cited 2022 Nov 21]; 2(2): 397-413. Available from: <https://www.mdpi.com/2673-8007/2/2/30/htm>