

ACTIVIDAD ANTIFÚNGICA

**David Gilberto García-Hernández,
Catalina Rivas-Morales, Catalina Leos-Rivas**

Laboratorio de Química Analítica, Facultad de Ciencias Biológicas,
Universidad Autónoma de Nuevo León, México.

david.garciahn@uanl.edu.mx, catalina.rivasmr@uanl.edu.mx,
catalina.leosrs@uanl.edu.mx

<http://dx.doi.org/10.3926/oms.314>

García-Hernández, D.G., Rivas-Morales, C., & Leos-Rivas, C. (2016). Actividad antifúngica. En Rivas-Morales, C., Oranday-Cardenas, M.A., & Verde-Star, M.J. (Eds.). *Investigación en plantas de importancia médica*. Barcelona, España: OmniaScience. 101-128.

Resumen

Los hongos constituyen un numeroso grupo de organismos, diverso y variado, que incluye a los mohos, las setas y las levaduras. Un extenso número de hongos son parásitos de plantas, causando enfermedades con relevancia económica en plantíos cultivados. Algunos son responsables de enfermedades en animales, incluyendo al hombre. Todos los hongos son microorganismos eucariontes y cada célula fúngica posee al menos un núcleo y membrana nuclear, retículo endoplásmico, mitocondrias y aparato secretor. La mayoría son aeróbicos obligados o facultativos. Las infecciones producidas por hongos son las micosis; la mayor parte de los hongos patógenos son exógenos; las de mayor incidencia son conocidas como candidiasis y dermatofitosis, son causadas por hongos que forman parte de la flora microbiana normal o están muy adaptados para sobrevivir en el huésped humano. Estas enfermedades pueden clasificarse: por conveniencia, superficiales, cutáneas, subcutáneas, sistémicas y oportunistas. La medicina tradicional como alternativa de salud nos ha brindado una cobertura muy amplia en el tratamiento de diversas enfermedades y más aún en el desarrollo de nuevas fuentes de fármacos, sin embargo, sus aplicaciones en el campo de la industria nos han permitido el desarrollo de nuevos productos. La diversidad química de los productos naturales es complementaria a la diversidad encontrada en las bibliotecas sintéticas. Sin embargo, los productos naturales son estéricamente más complejos y poseen una diversidad de sistemas de anillos mayores debido al largo proceso evolutivo de la selección natural. Por lo tanto, las estrategias para explotar las fuentes naturales y el desarrollo de metodologías para tener bibliotecas que faciliten la síntesis de productos naturales. Algunos de los grupos funcionales con actividad biológica son: compuestos fenólicos, alcaloides, terpenos, cumarinas, entre otros. Para determinar la actividad biológica sobre hongos se siguen protocolos estandarizados por la Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI, antes NCCLS) disponibles en las principales bases de datos científicas.

Palabras clave

Antifúngica, Plantas Medicinales, Concentración Mínima Inhibitoria y Concentración Mínima Fungicida.

4.1. Introducción

Los hongos constituyen un gran grupo de organismos, diverso y muy extendido, que incluye a los mohos, las setas y las levaduras. Se han descrito aproximadamente 100 000 especies de hongos y se estima que podrían existir hasta 1.5 millones de especies. Se agrupan filogenéticamente separados de otros organismos, estando más íntimamente relacionados con los animales. Un gran número de hongos son parásitos de plantas, causando enfermedades con relevancia económica en plantíos cultivados. Algunos causan enfermedades en animales, incluyendo al hombre. Los hongos también pueden establecer asociaciones simbióticas con muchas plantas, participan también en la síntesis de antibióticos y procesos fermentativos con alta importancia económica para el hombre (Madigan, Martinko, Dunlap & Clark, 2009).

Todos los hongos son microorganismos eucariontes y cada célula fúngica posee al menos un núcleo y membrana nuclear, retículo endoplásmico, mitocondrias y aparato secretor. La mayoría son aeróbicos obligados o facultativos. Las infecciones producidas por hongos son las micosis; la mayor parte de los hongos patógenos son exógenos; las de mayor incidencia son conocidas como candidiasis y dermatofitosis, son causadas por hongos que forman parte de la flora microbiana normal o están muy adaptados para sobrevivir en el huésped humano. Estas enfermedades (Tabla 1) pueden clasificarse por conveniencia: superficiales, cutáneas, subcutáneas, sistémicas y oportunistas (Brooks, Butler & Morse, 2005).

Una complicación que se presenta en el tratamiento de las micosis es la resistencia a los antibióticos, esta se define como la capacidad adquirida de un organismo para resistir los efectos de un agente quimioterapéutico al que es sensible habitualmente (Madigan et al., 2009). Ésta es causada por mutaciones en el cromosoma bacteriano, plásmidos o transposones que pueden transferir determinada resistencia a diversas especies de microorganismos más rápido que los nuevos fármacos que se desarrollan para combatirlos (Kimpe, Decostere, Martel, Devriese & Haesebrouck, 2003; Salipante, Barlow & Hall, 2003; Shahid, Malik & Sheeba, 2003). Ésta constituye un problema serio de salud pública en el mundo el cual se ha agudizado durante los últimos años, especialmente en los países subdesarrollados donde su uso indiscriminado ha propiciado la aparición de cepas multiresistentes a éstos.

Tipo de micosis	Agentes causantes	Micosis
Superficial	Especies de <i>Malassezia</i> <i>Hortaea werneckii</i> Especies de <i>Trichosporon</i> <i>Piedraia hortae</i>	Pitiriasis versicolor Tiña negra Piedra blanca Piedra negra
Cutánea	Especies de <i>Microsporum</i> , <i>Trichophyton</i> y <i>Epidermophyton floccosum</i> <i>Candida albicans</i> y otras especies de <i>Candida</i>	Dermatofitosis Candidiasis de piel, mucosa o uñas.
Subcutánea	<i>Sporothrix schenckii</i> <i>Phialophora verrucosa</i> , <i>Fonsecaea pedrosoi</i> y otros <i>Pseudallescheria boydi</i> , <i>Madurella mycetomatis</i> y otros <i>Exophiala</i> , <i>bipolar</i> , <i>exserohilum</i> y otros	Esporotricosis Cromoblastomicosis Micetoma Faohifomicosis
Endémica (primaria, sistémica)	<i>Coccidioides immitis</i> , <i>C. posadasii</i> <i>Histoplasma capsulatum</i> <i>Blastomyces dermatitidis</i> <i>Paracoccidioides brasiliensis</i>	Coccidioidomicosis Histoplasmosis Blastomicosis Paracoccidioidomicosis
Oportunista	<i>Candida albicans</i> y otras especies de <i>Candida</i> <i>Cryptococcus neoformans</i> <i>Aspergillus fumigatus</i> y otras especies de <i>Aspergillus</i> Especies de <i>Rhizopus</i> , <i>Absidia</i> , <i>Mucor</i> y otros zigomicetos <i>Penicillium marneffeii</i>	Candidiasis sistémica Criptococosis Aspergilosis Mucormicosis (zigomicosis) Peniciliosis

Tabla 1. Principales micosis y hongos causantes en el hombre (Brooks et al., 2005)

Numerosas son las investigaciones enfocadas a la búsqueda de nuevos compuestos con actividades biológicas a partir de fuentes naturales, dentro de ellos un gran número de estudios han sido dirigidos hacia la evaluación de actividades antimicrobianas en extractos y aceites esenciales de plantas medicinales y aromáticas. Para ello, se han empleado técnicas *in vitro* dada la

sencillez y la reproducibilidad de las mismas (Hernández Díaz & Rodríguez Jorge, 2001).

La medicina tradicional como alternativa de salud nos ha brindado una cobertura muy amplia en el tratamiento de diversas enfermedades y más aún en el desarrollo de nuevas fuentes de fármacos, sin embargo sus aplicaciones en el campo de la industria nos han permitido el desarrollo de nuevos productos.

Según la OMS la medicina tradicional es todo el conjunto de conocimientos, aptitudes y prácticas basados en teorías, creencias y experiencias indígenas de las diferentes culturas, sean o no explicables, usados para el mantenimiento de la salud, así como para la prevención, el diagnóstico, la mejora o el tratamiento de enfermedades físicas o mentales (WHO, 2016).

Podemos asumir que el trabajo en la investigación en la Química de Productos Naturales que se realiza en muchos lugares del mundo será precisamente el de evaluar, aislar del extracto de la planta a través de diferentes tipos de obtención, moléculas biológicamente activas. Con éstos estudios se beneficia no sólo el campo de la medicina, ya que «las plantas» acumulan sustancias o metabolitos secundarios que pueden ser extraídas y utilizadas en aplicaciones científicas, tecnológicas y comerciales, especialmente aquellos compuestos con actividad farmacológica considerados de importancia biológica e industrial (Hernández-Morales et al., 2004).

4.2. Actividad biológica

(Arif et al., 2009; Domingo & López-Brea, 2003)

Las plantas medicinales han sido fuente de una amplia variedad de compuestos biológicamente activos por muchos siglos y se ha utilizado sea como material crudo (extractos, infusiones, tinturas, entre otras) o como compuestos puros para el tratamiento de enfermedades. Relativamente del 1-10% de las plantas son usadas por los humanos, se estiman que existen entre 250 000- 500 000 especies de ellas en la tierra. La diversidad química de los productos naturales es complementaria a la diversidad encontrada en las bibliotecas sintéticas. Sin embargo, los productos naturales son estéricamente más complejos y poseen una diversidad de sistemas de anillos mayores debido al largo proceso evolutivo de la selección

natural. Por lo tanto, las estrategias son importantes para explotar las fuentes naturales y el desarrollo de metodologías para tener bibliotecas que faciliten la síntesis de productos naturales. La medicina convencional está siendo cada vez más receptiva hacia el uso de antimicrobianos y otros fármacos derivados de las plantas, por ejemplo: Taxol, Vincristina, Vinblastina, entre otros, ya que los fármacos tradicionales son inefectivos. Un número de compuestos aislados de las plantas como la dimetil pirrola, hidroxidihidrocornin-agliconas, derivados de índoles, entre otros, han sido reportados con actividad antifúngica.

4.3. Plantas con actividad antifúngica

La medicina tradicional ofrece una alternativa ya sea oral o escrita, para beneficiar la calidad de vida de la humanidad a través del uso de las plantas. En años recientes se ha incrementado el interés científico en el aislamiento, purificación e identificación de nuevas moléculas que posean actividad biológica relevante, en la Tabla 2 se presenta una revisión de plantas desde 1999 a la fecha, las cuales asumen la validación científica de que poseen actividad antifúngica para microorganismos patógenos para el hombre como para las plantas.

4.4. Determinación de la actividad antifúngica

4.4.1. Método para dermatofitos

Para el estudio *in vitro* de dermatofitos se debe tener en cuenta que estos microorganismos tienen un lento crecimiento y los métodos de propagación para los hongos filamentosos se deben de modificar según cada microorganismo; el Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio (CLSI, por sus siglas en inglés), recomienda utilizar medio de cultivo sólido (Pakshir, Bahaedinie, Rezaei, Sodaifi & Zomorodian, 2009; Rex et al., 2001) para la propagación y el ensayo de fármacos potenciales.

Se prepara el inóculo de la cepa a evaluar por picadura en medio Lactrimel, se incuba por 7-15 d. a 25 °C para la formación de micro y macroconidias. Se cosechan las conidias en tubo cónico estéril con agua destilada estéril; se cuentan las conidias en un hematocitómetro y se ajusta la densidad a 1×10^6 conidias/mL. Se inoculan placas de medio sólido Mueller-Hinton con ayuda de un hisopo, se

Nombre de la planta	Microorganismos	Referencia
<i>Anchusa strigosa</i> , <i>Asphodelus microcarpus</i> , <i>A. luteus</i> , <i>A. arvensis</i> , <i>Capparis spinosa</i> , <i>Clematis cirrhosa</i> , <i>E. creticum</i> , <i>Inula viscosa</i> , <i>Juglans regia</i> , <i>Lycium europaeum</i> , <i>Micromeria nervosa</i> , <i>Parietaria diffusa</i> , <i>Paronchya argentea</i> , <i>Phagnalon rupestre</i> , <i>Pistacia lentiscus</i> , <i>Plumbago europaea</i> , <i>Ruscus aculeatus</i> , <i>Ruta calapensis</i> , <i>Retema reatam</i> , <i>Solanum nigrum</i> , <i>Salvia fruticosa</i> , <i>Ziziphus spina-christi</i>	<i>M. canis</i> , <i>T. mentagrophytes</i> , <i>T. violaceum</i>	(Ali-Shtayeh & Ghdeib, 1999)
<i>Laurus nobilis</i> , <i>allium neapolitanum</i> , <i>Nicotiana rustica</i>	<i>Candida albicans</i> , <i>C. tropicalis</i>	(Digrak, Alma & İlçim, 2001)
<i>Ocimum basilicum</i> , <i>O. tenuiflorum</i> , <i>Cymbopogon citratus</i>	<i>C. albicans</i> , <i>T. mentagrophytes</i>	(Hernández Díaz & Rodríguez Jorge, 2001)
<i>Portulaca quadrifida</i> , <i>Agerantum conyzoides</i> , <i>Nembouldia laevis</i>	<i>C. albicans</i> , <i>A. fumigatus</i>	(Hoffman et al., 2004)
<i>Antidesma madagascariense</i>	<i>Aspergillus niger</i>	(Mahomoodally, Gurib-fakim, & Subratty, 2005)
<i>Vitex negundo</i> , <i>Zanthoylum alatum</i> , <i>Ipomea carnea</i> , <i>Thuja orientalis</i> , <i>Cinnamomum camphora</i>	<i>A. alternata</i> , <i>C. lunata</i>	(Guleria & Kumar, 2006)
<i>Ambrosia confertiflora</i> , <i>A. indica</i> , <i>Baccharis glutinosa</i> , <i>Larrea tridentata</i>	<i>F. verticillioides</i>	(Suárez-Jiménez et al., 2007)
<i>Cestrum nocturnum</i> , <i>Annona cherimola</i> , <i>Origanum majorana</i> , <i>Citrus aurantium</i> , <i>C. aurantifolia</i> , <i>Bougainvillea spectabilis</i> , <i>Justicia spicigera</i> , <i>Petroselinum sativum</i> , <i>Parthenium hysterophorus</i> , <i>Schinus molle</i> , <i>Ricinus communis</i> , <i>Cartica papaya</i>	<i>C. gloeosporioides</i>	(Hernández-Albíter, Barrera-Necha, Bautista-Baños & Bravo-Luna, 2007)

Continúa

Continuación

Nombre de la planta	Microorganismos	Referencia
<i>Syzygium jambolanum</i> , <i>Cassia siamea</i> , <i>Odina wodier</i> , <i>Momordia charantia</i> , <i>Melia azedarach</i>	<i>Candida albicans</i> , <i>C. glabrata</i> , <i>C. tropicalis</i> , <i>C. kerusei</i> , <i>C. parapsilosis</i> , <i>C. guilliermondii</i>	(Prabhakar et al., 2008)
<i>Aspalathus linearis</i> , <i>Cyclopia genistoides</i>	<i>Botrytis cinerea</i>	(Coetzee et al., 2008)
<i>Anthemis arvensis</i> subsp <i>arvensis</i> , <i>A. cotula</i> , <i>Cyborium intybus</i> , <i>Jasonia glutinosa</i> , <i>Santonila</i> <i>chamaecyparissus</i> subsp <i>squarrosa</i> , <i>Tussilago farfara</i> , <i>Achillea millefolium</i> subs <i>millefolium</i> , <i>Tanacetum parthenium</i> , <i>Anagallis arvensis</i> , <i>A. foemina</i>	<i>Rhizopus stolonifer</i> var <i>stolonifer</i>	(López et al., 2008)
<i>Piper betel</i>	<i>C. tropicalis</i>	(Nair & Chanda, 2008)
<i>Capparis erythocarpos</i> , <i>Cussonia arborea</i> , <i>Dracaena steudneri</i> , <i>Lannea schimperi</i> , <i>Rauwolfia vomitoria</i> , <i>Rumex</i> <i>usambarensis</i> , <i>Sapium ellipticum</i> , <i>Zehneria scabra</i>	<i>Candida albicans</i> , <i>Cryptococcus neoformans</i> , <i>Aspergillus niger</i>	(Kisangau et al., 2009)
<i>Azima tetracantha</i> , <i>Baubinia tomentosa</i> , <i>Biophytum sensitivum</i> , <i>Diospyros ebenum</i>	<i>Trichophyton mentagrophytes</i> , <i>T. simii</i> , <i>T. rubrum</i> , <i>Epidermophyton floccosum</i> , <i>Curvularia lunata</i> , <i>Magnethophora</i> sp.	(Duraipandiyan, Muthu, & Ignacimuthu, 2009)
<i>Zanthoxylum bungeanum</i>	<i>A. solani</i> , <i>Botryodiplodia</i> <i>theobromae</i> , <i>C. gloesporioides</i> , <i>F. graminearum</i> , <i>F. oxysporum</i> f. sp. <i>Cucumericum</i> , <i>F. oxysporum</i> f. Sp. <i>Lycopersici</i> , <i>F. oxysporum</i> f. sp. <i>Niverum</i> , <i>F. oxysporum</i> f. sp. <i>Vasinfectum</i> , <i>Bipolaris maydis</i> , <i>Leptoshaeria</i> <i>maculans</i> , <i>Magnaporthe grisea</i> , <i>R. cerealis</i> , <i>R. solani</i>	(Gong et al., 2009)

Nombre de la planta	Microorganismos	Referencia
<i>Magnolia obovata</i>	<i>M. grisea</i> , <i>R. solani</i> , <i>B. cinerea</i> , <i>Phytophthora infestans</i> , <i>Puccinia recondita</i> , <i>Erysiphe graminis</i> f. <i>sp. hordei</i> , <i>C. coccodes</i>	(Choi et al., 2009)
<i>Laserpitium garganicum</i> subsp <i>garganicum</i>	<i>A. niger</i> , <i>A. terreus</i> , <i>C. globosum</i> , <i>P. chrisogenum</i> , <i>P. pinophilum</i> , <i>T. viride</i>	(Tirillini et al., 2009)
<i>Tectona grandis</i> , <i>Semecarpus anacardium</i> , <i>Holoptelea integrifolia</i> , <i>Pithecellobium dulce</i> , <i>Strychnos nux-vomica</i>	<i>Candida albicans</i> , <i>Aspergillus spinulose</i> , <i>A. niger</i>	(Singh et al., 2010)
<i>Magnifera indica</i> , <i>Prosopis chilensis</i> , <i>Cedrella toona</i>	<i>Candida albicans</i> , <i>C. albicans</i>	(Singh et al., 2010)
<i>Satureja khuzestanica</i>	<i>A. flavus</i> , <i>A. niger</i> , <i>Penicillium sp.</i> , <i>Fusarium sp.</i> , <i>Alternaria sp.</i> , <i>Rhizopus sp.</i> , <i>Mucor sp.</i>	(Batool Sadeghi-Nejad, Shiravi, Ghanbari, Alinejadi, & Zarrin, 2010)
<i>Illicium verum</i>	<i>A. solani</i> , <i>B. maydis</i> , <i>B. theobromae</i> , <i>F. graminearum</i> , <i>F. oxysporum</i> f. <i>sp.</i> <i>cucumerinum</i> , <i>F. oxysporum</i> f. <i>sp. lycopersici</i> , <i>F. oxysporum</i> f. <i>sp. vasinfectum</i> , <i>M. oryzae</i> , <i>Pythium aphanidermatum</i> , <i>R. cerealis</i> , <i>R. solani</i>	(Huang et al., 2010)
<i>Metasequoia ghyptostroboides</i>	<i>B. cinerea</i> , <i>R. solani</i> , <i>F. oxysporum</i> , <i>R. solani</i> , <i>S. sclerotiorum</i> , <i>C. capsici</i> , <i>F. solani</i> , <i>P. capsici</i>	(Bajpai & Kang, 2010)
<i>Pogostemon parviflorus</i>	<i>M. canis</i> , <i>M. gypseum</i> , <i>E. floccosum</i> , <i>T. rubrum</i> , <i>T. mentagrophytes</i>	(B Sadeghi-Nejad & Deokule, 2010)

Continúa

Continuación

Nombre de la planta	Microorganismos	Referencia
<i>Allium sativum</i> , <i>Zingiber officinalis</i> , <i>Glycyrrhiza glabra</i> , <i>Curcuma longa</i> , <i>Mentha piperita</i> , <i>Azadirachta indica</i> , <i>Withania somnifera</i> , <i>Acorus calamus</i> , <i>Piper betel</i> , <i>Adhatoda vasica</i> , <i>Solanum</i> <i>xanthocarpum</i> , <i>A. vera</i> , <i>O. sanctum</i>	<i>C. albicans</i> , <i>A. niger</i> , <i>F. oxysporum</i> <i>F. sp. ciceri</i> , <i>M. phaseolina</i> , <i>Dreschlera</i> <i>oryzae</i> , <i>A. tenuis</i> , <i>F. solani</i> , <i>C. coccoodes</i>	(Meena et al., 2010)
<i>Acacia karroo</i> , <i>Trichilia emetica</i> , <i>Cassia</i> <i>abbreviata</i> , <i>Plumbago auriculata</i> , <i>Pittosporum tobira</i> , <i>Schefflera actinophylla</i> , <i>C. ambrosioides</i> , <i>Anacardium occidentale</i> , <i>Litogyne gariepona</i>	<i>C. glabrata</i> , <i>C. albicans</i>	(Kolaczowski et al., 2010)
<i>Zea mays</i> , <i>Cynara scolymus</i> , <i>Salvia</i> <i>sclarea</i> , <i>Lippia alba</i>	<i>Alternaria sp</i>	(Dellavalle et al., 2011)
<i>Clerodendrum inerme</i>	<i>A. flavus</i> , <i>A. niger</i>	(Velmurugan et al., 2011)
<i>Andrographis paniculata</i>	<i>T. mentagrophytes</i> , <i>T. rubrum</i> , <i>Mycrosporium canis</i> , <i>C. albicans</i> , <i>C. krusei</i> , <i>C. tropicalis</i> , <i>A. niger</i>	(Sule et al., 2012)
<i>Achillea biebersteinii</i> , <i>Anthemis</i> <i>pseudocotula</i> , <i>A. tinctoria</i> var <i>tinctoria</i> , <i>Artemisia austriaca</i> , <i>Crepis foetida</i> , <i>Cydonia oblonga</i> , <i>Hedera helix</i> , <i>Lantana</i> <i>camara</i> , <i>Nepeta italica</i> , <i>Ononis spinosa</i> , <i>Paliurus spina-christi</i> , <i>Plantago lanceolata</i> , <i>P. major</i> , <i>Primula vulgaris</i> , <i>Rosa canina</i> , <i>Rubus sanctus</i> , <i>Salvia fruticosa</i> , <i>S.</i> <i>verticillata</i> , <i>Teucrium polium</i> , <i>Urtica dioica</i>	<i>C. albicans</i> , <i>C. tropicalis</i> , <i>C. parapsilosis</i> , <i>C. krusei</i> , <i>T. rubrum</i> , <i>E. floccosum</i> , <i>M. gypseum</i>	(Orhan, Özçelik, Hoşbaş & Vural, 2012)
<i>Arctotis arctotoides</i> , <i>Gasteria bicolor</i>	<i>C. albicans</i> , <i>C. krusei</i> , <i>C. glabrata</i> , <i>A. niger</i> , <i>A. fumigatus</i> , <i>T. mucoides</i> , <i>M. canis</i>	(Otang, Grierson & Ndip, 2012)

Nombre de la planta	Microorganismos	Referencia
<i>Acanthus licifolius</i>	<i>A. fumigatus</i>	(Kalaskar, Karande, Bannalikal & Gatne, 2012)
<i>Anvillea radiata</i> , <i>Halimium umbellatum</i> , <i>Ceratonia siliqua</i> , <i>Cistus villosus</i> , <i>Pistacia atlantica</i> , <i>Rubus ulmifolius</i> , <i>H. antiatlanticum</i> , <i>I. viscosa</i>	<i>Geotrichum candidum</i>	(Talibi et al., 2012)
<i>Bellevalia gracilis</i> , <i>Muscari aucheri</i> , <i>Tulipa armena var hycica</i>	<i>Coryorlus versicolor</i>	(Yildirim, Paksoy, Yuce & Yildirim, 2013)
<i>Croton pullei</i>	<i>C. albicans</i> , <i>C. parapsilosis</i>	(Peixoto et al., 2013)
<i>Arctium lappa</i> , <i>Thymus vulgaris</i> , <i>Xanthium strumarium</i>	<i>Aspergillus ochraceus</i> , <i>Acremonium chrysogenum</i>	(Butu, Dobre, Rodino, Butu & Lupuleasa, 2013)
<i>Nepeta Meyeri</i>	<i>Aspergillus solani</i> , <i>Fusarium verticilloides</i> , <i>F. semitectum</i> , <i>F. culmorum</i> , <i>F. proliferatum</i> , <i>F. graminearum</i> , <i>F. chlamydsporium</i> , <i>F. sambucinum</i> , <i>F. scirpi</i> , <i>F. equiseti</i> , <i>Nigrospora oryzae</i> , <i>Phytophthora capsici</i> , <i>Phoma sp.</i> , <i>Sclerotinia sclerotiorum</i> , <i>S. sp.</i> , <i>S. rolfsii</i>	(Kordali, Usanmaz, Cakir, Cavusoglu & Ercisli, 2013)
<i>Origanum vulgare</i> , <i>Thymus vulgaris</i> , <i>Citrus limon</i>	<i>Botrytis cinerea</i> , <i>Penicillium italicum</i> , <i>P. digitatum</i>	(Vitoratos, Bilalis, Karkanis & Efthimiadou, 2013)
<i>Eugenia uniflora</i>	<i>Paracoccidioides</i>	(Zambuzzi-Carvalho et al., 2013)
<i>Plinia cauliflora</i>	<i>C. albicans</i> , <i>C. kerusei</i> , <i>C. parapsilosis</i> , <i>C. tropicalis</i>	(Souza-Moreira et al., 2013)

Continúa

Continuación

Nombre de la planta	Microorganismos	Referencia
<i>Inula viscosa</i> , <i>Asteriscus graveolens</i> , <i>Bubonium odorum</i> , <i>Thymus leptobotrys</i> , <i>A. radiata</i> , <i>Hammada scoparia</i> , <i>Ighermia pinifolia</i> , <i>H. umbellatum</i>	<i>Penicillium italicum</i>	(Askarne et al., 2013)
<i>Firmania simplex</i>	<i>A. niger</i> , <i>A. oryzae</i>	(Ajaib, Wahla, & Khan, 2014)
<i>Acalypha gaumeri</i> , <i>Bonellia flammea</i> , <i>Calea urticifolia</i>	<i>Alternaria chrysanthemi</i>	(Vargas-Días, Gamboa-Angulo, Medina-Baizabal, & Pérez-Brito, 2014)
<i>Azadirachta indica</i> , <i>Datura alba</i> , <i>Eucalyptus sp.</i> , <i>Melia azedarach</i>	<i>A. alternata</i>	(Anwar et al., 2014)
<i>Hypericum barvae</i>	<i>C. albicans</i> , <i>C. tropicalis</i> , <i>C. laurentii</i> , <i>C. guilliermondii</i> , <i>C. krusei</i> , <i>C. glabrata</i> , <i>C. parapsilosis</i> , <i>Cryptococcus neoformans</i>	(Dulger & Dulger, 2014)
<i>Phyllanthus emblica</i> <i>Aegle marmelos</i> , <i>Ricinus communis</i> , <i>Lansonia inermis</i> , <i>Hibiscus rosa-sinensis</i> , <i>Trigonella foenum-graecum</i> , <i>A. indica</i> , <i>Sapindus mukorossi</i> , <i>Acacia concinna</i> , <i>Murraya koenigii</i>	<i>Malassezia furfur</i> , <i>M. globosa</i> , <i>M. obtusa</i> , <i>M. restricta</i> , <i>M. slooffiae</i> , <i>M. sympodialis</i>	(Sibi, Alam, Shah, & Razak, 2014)
<i>Boswellia papyrifera</i> , <i>Acacia nubica</i> , <i>Nigella sativa</i>	<i>Madurella mycetomatis</i>	(Elfadil, Fahal, Kloezen, Ahmed, & van de Sande, 2015)
<i>Terminalia chebula</i> , <i>T. arjuna</i> , <i>Persea americana</i> , <i>T. tomentosa</i> , <i>S. jambos</i> , <i>Terminalia catappa</i> , <i>Polyalthia longifolia</i> , <i>Psorelea corylifolia</i>	<i>C. albicans</i> , <i>M. canis</i> , <i>M. gypseum</i>	(Sakander, Akhilesh, & Koteswara, 2015)

Nombre de la planta	Microorganismos	Referencia
<i>Piper betel</i>	<i>Colletotrichum gloesporioides</i> , <i>C. capsici</i> , <i>F. oxysporum</i> f. sp. <i>cubense</i> , <i>Sphaeloma ampelinum</i>	(Singburaudom, 2015)
<i>Ocimum sanctum</i> , <i>Calotrips procera</i> , <i>Astragalous tribuloide</i>	<i>Macrophamina phaseolina</i>	(Gupta, Chakraborty, & Mittal, 2015)
<i>Andrographis paniculata</i> , <i>Butea</i> <i>monospera</i> , <i>Callistemon lanceolatus</i> , <i>Canthium</i> <i>parvolorum</i> , <i>Cissus quadrangularis</i> , <i>Cordia dichrotoma</i> , <i>Ficus religiosa</i> , <i>Vitex negundo</i> , <i>Moringa oleifera</i> , <i>Sphaeranthus indicus</i> , <i>Streblus asper</i>	<i>A. niger</i> , <i>A. flavus</i> , <i>Fusarium crookwellense</i> , <i>F.</i> <i>sporotrichioides</i> , <i>F. verticillioides</i> , <i>C. albicans</i> , <i>M. canis</i> , <i>M. gypseum</i>	(Kavitha & Satish, 2016)

Tabla 2. Compendio de plantas con actividad antifúngica

espera a que se seque la superficie del medio, se adicionan 10 μ L del agente a evaluar sobre un disco de papel filtro estéril de 6 mm de diámetro; una vez seco el disco, con ayuda de pinzas se coloca sobre la superficie del agar, se incuba bajo las condiciones antes mencionadas. Al concluir el período de incubación se observa la presencia de un halo de inhibición alrededor del disco y se mide su diámetro. (Figura 1).



Figura 1. Método de difusión en placa con disco, halos de inhibición y resistencia de diferentes fármacos vs *T. rubrum* (Pakshir et al., 2009)

4.4.2. Método para levaduras

Se sigue la metodología del documento M27-A2 de la CLSI (NCCLS, 2002), para la preparación del inóculo se realiza un subcultivo en agar dextrosa Sabouraud o agar papa dextrosa, se incuba a una temperatura 35°C, por un período de tiempo dependiendo del microorganismo a prueba. Posteriormente se prepara una suspensión en solución salina 0.85% o agua estéril con $0.5-2.5 \times 10^2$ UFC/mL. Se preparan placas con medio de cultivo RPMI-1640 adicionado con ácido 3-morfolinopropano-1-sulfónico (MOPS) 0.165 M a pH 7.0 ± 0.1 ; los agentes antimicrobianos a evaluar, se preparan a diferentes concentraciones y se agregan 0.1 mL de estas soluciones en medio a tubos de ensayo estériles; después se agregan 0.9 mL de la solución de dilución, se incuba bajo las condiciones mencionadas anteriormente. Para la interpretación de los resultados se observa la turbidez de los tubos contrastándolos con los controles.

4.4.3. Concentración Mínima Inhibitoria (CMI) y Concentración Mínima Fungicida (CMF) para dermatofitos

Para la determinación de la CMI se sigue el método de microdilución establecido por la LCSM M38-A para hongos filamentosos. Se prepara un inóculo de conidias a una densidad óptica de 0.08-0.1 UA, se realiza la lectura en un espectrofotómetro a 625 nm, de esta solución se toma una alícuota y se hace una dilución 1:50 en medio RPMI-1640, por otra parte se preparan una serie de diluciones del

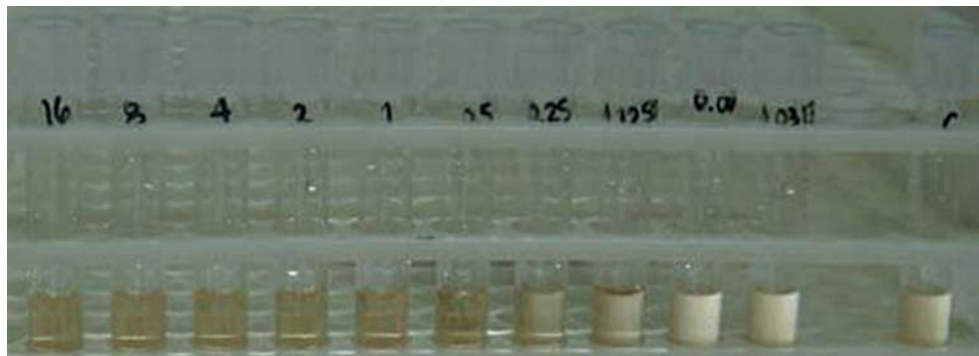


Figura 2. Concentración mínima inhibitoria de anfotericina B vs un aislado clínico de *C. parapsilosis*. CMI = 0.5 $\mu\text{g/mL}$ (Bonifaz, 2012)

fármaco a evaluar. En una placa de 96 pocillos se colocan 100 μL de la solución diluida de conidias más 100 μL de la dilución de los fármacos y controles. Posteriormente se incuban a las mismas condiciones antes mencionadas por 7 d. Al término de éste se observan los pocillos para verificar el crecimiento de los microorganismos, la CMI es la última concentración donde hay inhibición del crecimiento; de éstos pocillos se toma una asada y se inocula en medio sólido Mueller-Hinton y se incuba bajo las mismas condiciones por 7 d; la CMF corresponde a la concentración donde no hay crecimiento.

4.4.4. Principales grupos funcionales con actividad antifúngica

Las plantas cuentan con la habilidad de sintetizar sustancias aromáticas de diferentes grupos funcionales, la mayoría de los cuales son fenoles o sus derivados oxigenados. Los metabolitos secundarios son utilizados como mecanismos de defensa de las plantas contra depredadores: microorganismos, insectos y herbívoros. Algunas plantas de las que se explotan su esencia (terpenoides), pigmentos (quinonas y taninos), su sabor (terpenoide capseisina del pimentón dulce) en donde se han encontrado que poseen propiedades medicinales. Algunas de las hierbas y especias que se utilizan para dar sazón a los alimentos también contienen compuestos con usos medicinales (Arif et al., 2009).

4.4.4.1. Compuestos fenólicos

Los compuestos fenólicos aislados de fuentes naturales han sido reportados con actividad antifúngica. Se ha visto que los sitios y el número de grupos hidroxilos en el grupo fenólico está íntimamente relacionado con la toxicidad hacia los microorganismos, es decir a mayor número de grupos hidroxilos, mayor la toxicidad (Figura 3). Los mecanismos responsables de esta acción incluyen la inhibición enzimática por oxidación de compuestos, posiblemente a través de la reacción con grupos sulfidrilos o a través de otras interacciones no específicas con proteínas.

Otros estudios en mecanismos de acción de compuestos diterpénicos y fenólicos aislados de especies de *Euphorbia* muestran que estos compuestos modulan a diferente grado la resistencia de fármacos de tipo azol regulados por Pdr5, Snq2p y Cdr1p.

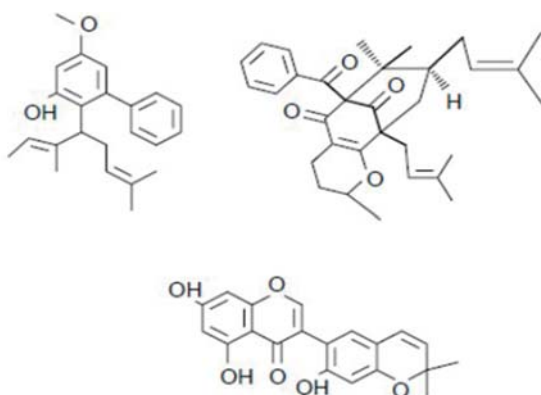


Figura 3. Estructura de algunos compuestos fenólicos

4.4.4.2. Flavonoides

Las Flavonas (Figura 4) son estructuras fenólicas que contienen un grupo carbonilo y la adición de un grupo hidroxilo en el carbono número 3 lo hace un flavonol. Algunos ejemplos de este grupo son: la amentoflavona, extraída de *Selaginella tamariscina* la cual tiene actividad antifúngica ($IC_{50} = 18.3$ mg/mL) contra cepas patógenas de hongos y un bajo efecto hemolítico en eritrocitos humanos. *Inula viscosa* es comúnmente utilizada en la medicina tradicional por sus efectos terapéuticos. Compuestos como flavonoides, azulenos, sesquiterpenos y aceites esenciales de ésta mostraron una actividad antifúngica significativa en contra de especies de dermatofitos en concentraciones bajas (10 mg/mL). La actividad antifúngica es mayor en los compuestos cuya

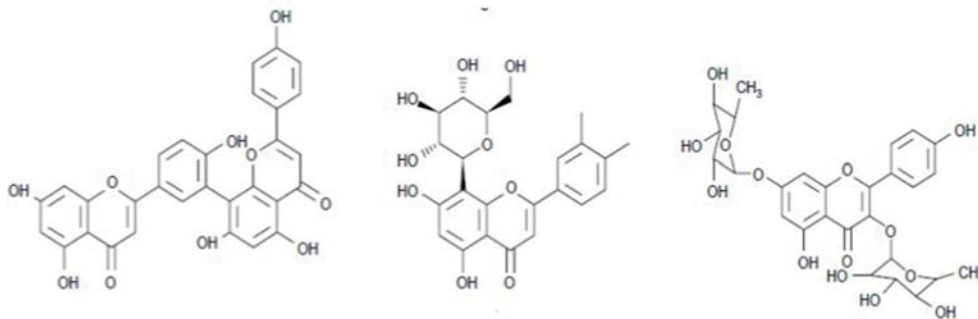


Figura 4. Variedad estructural de flavonoides

molécula está completamente metilada, como es el caso de la tangeretina de los cítricos, y disminuye dramáticamente cuando se remueve el grupo metilo de la posición 5. Los flavonoides inhiben una numerosa variedad de enzimas entre las que se encuentran: hidrolasas: β -glucoronidasa, hialuronidasa, fosfatasa alcalina, aril-sulfatasa, ATPasa H^+ de las membranas lisosomal y granular. Liasas: DOPA decarboxilasa. Transferasas: catecol o metiltransferasa. Hidroxilasas: aril hidroxilasa. Oxidoreductasas: aldosa reductasa. Quinonas: hexoquinasas.

4.4.4.3. *Cumarinas*

Las cumarinas han sido reportadas que estimulan a los macrófagos, los cuales tienen un efecto negativo indirecto en las infecciones. Estas son sustancias fenólicas compuestas de anillos de benceno y α -pirano (Figura 5). Su fama ha venido creciendo ya que se conocen algunas actividades biológicas como antitrombótica, antiinflamatoria y vasodilatadora.

El mecanismo de acción de la cumarinas se debe a su actividad fotosensibilizante sobre las células, la cual se manifiesta como fototoxicidad que altera y desorganiza numerosos procesos biológicos en diferentes tipos de células. Podemos explicar su actividad debido a la reactividad del estado triplete en las furanocumarinas

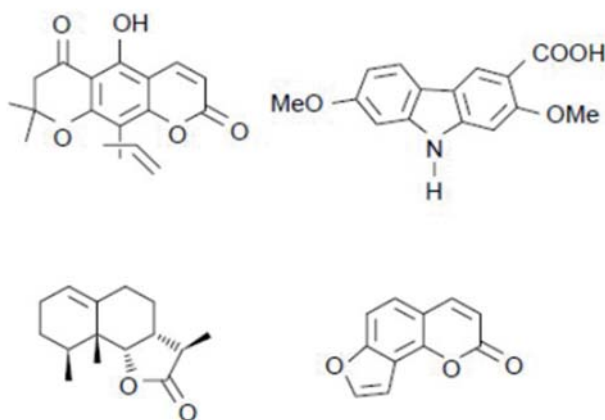


Figura 5. Diversidad estructural de cumarinas

que se genera cuando éstas interactúan con la radiación UV, y cuyas posibles reacciones se pueden agrupar en dos categorías:

- Los fotoenlaces directos con macromoléculas como el ADN, el ARN y las proteínas.
- Las fotomodificaciones indirectas a los sustratos biológicos a través de formas reactivas del oxígeno.

4.4.4.4. *Quinonas*

Las quinonas (Figura 6) están compuestas por anillos aromáticos disustituidos con el grupo cetona y altamente reactivos. Pueden cambiar entre sus formas difenol y diacetona fácilmente a través de reacciones de óxido-reducción. Éstos compuestos, siendo de color, son responsables de la reacción de oscurecimiento en las frutas y vegetales cortados o dañados. Además de proporcionar una fuente de radicales libres estables, las quinonas son conocidas por formar complejos irreversibles con aminoácidos nucleófilos en proteínas. Por lo tanto, las quinonas inactivan la proteína y entorpece su función. Las quinonas se unen con adhesinas superficiales expuestas, polipéptidos de la pared celular, enzimas unidos a la membrana y forma complejos que inactivan las enzimas.

4.4.4.5. *Xantonas*

Las Xantonas son un grupo restringido de polifenoles de plantas, biosintéticamente relacionados con los flavonoides. Son moléculas planares de seis carbonos en sistemas de anillos conjugados de la cadena principal y varios grupos químicos unidos a

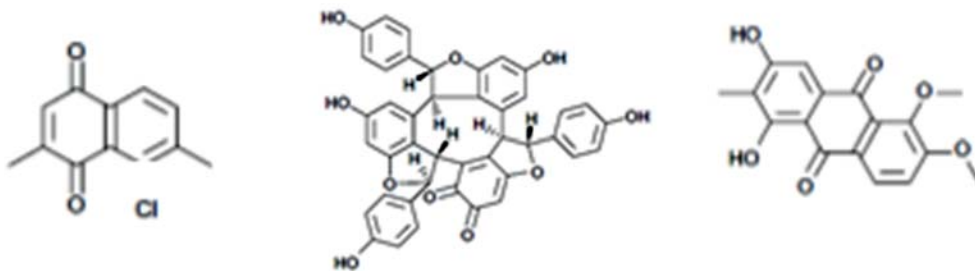


Figura 6. Algunos ejemplos de quinonas

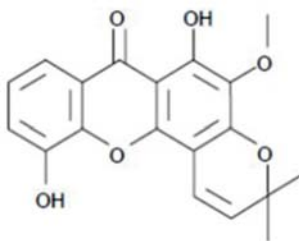


Figura 7. Estructura de caledonixantona

ella. La cadena principal de las Xantonas consiste en dos anillos de benceno unidos a través de un grupo carbonilo y un oxígeno que no permite la libre rotación entre los enlaces C-C. La cadena principal, la posición y tipo de los grupos químicos que posee, define las propiedades específicas de estas moléculas. Poseen actividad biológica variada, incluyendo la actividad antifúngica. Por ejemplo la Caledonixantona aislada de la corteza de *Calophyllum caledonicum*. (Figura 7).

4.4.4.6. Alcaloides

Los alcaloides son un grupo de compuestos nitrogenados heterocíclicos (Figura 8) el primero del que se tiene uso con fines medicinales es la Morfina aislada del opio *Papaver somniferum*. La Walterione A, un alcaloide tipo quinolinona de las hojas de *Meloquia odorata*, ha exhibido actividad antifúngica contra un amplio espectro de hongos patógenos. Los mecanismos de acción de los alcaloides parecen ser primordialmente modificaciones del ADN-ARN (mutaciones), alquilación, efecto negativo en la ADN o ARN polimerasa, también en inhibición de la traducción protéica, se ha observado que afectan las membranas dando efectos negativos

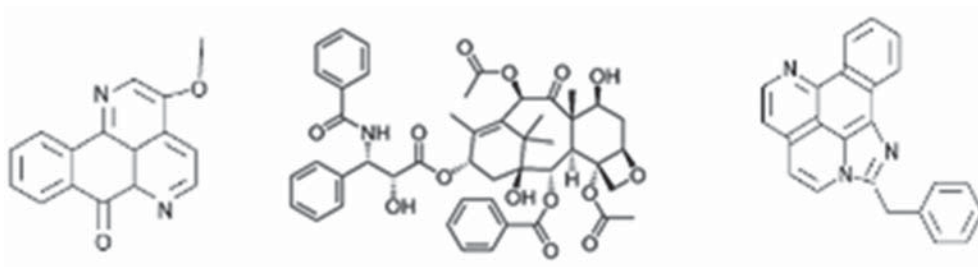


Figura 8. Estructura de alcaloides

en los transportadores de iones y por efecto en la estabilidad de la membrana y cuentan con la inhibición enzimática de hidrolasas y adenilato ciclasa.

4.4.4.7. Saponinas

Las saponinas son metabolitos secundarios que se producen en un amplio rango de especies de plantas (Figura 9) se encuentran almacenadas en las células vegetales como precursores inactivos listos para ser transformados en antibióticos activos vía enzimática en respuesta a un patógeno. Son compuestos glicosilados ampliamente

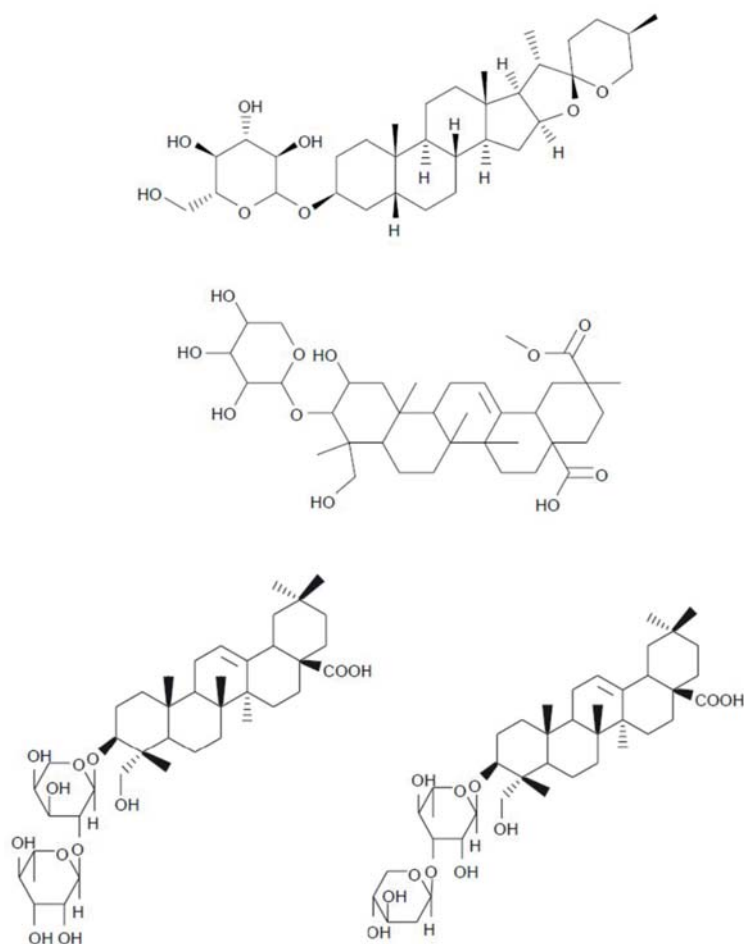


Figura 9. Diversidad estructural de saponinas

distribuidos en el reino vegetal y pueden ser divididos en tres grandes grupos: triterpenoides, esteroideos y alcaloides esteroideos glicosilados. Su mecanismo de acción es sobre la membrana afectando la integridad de las células fúngicas.

4.5. Conclusión

Las plantas nos brindan una nueva fuente de moléculas con actividad biológica significativa, la medicina tradicional ha llegado hasta nuestra vida con el paso de generaciones brindándonos un conjunto de conocimiento considerado patrimonio para la humanidad, con la cual la calidad de vida de muchas personas se ha visto beneficiada. Los hongos representan para el hombre una fuente de pérdidas a nivel económico de muy alto nivel, además las enfermedades causadas por estos (micosis) son recurrentes en los pacientes, ya que su tratamiento es prolongado, costoso y con altos efectos secundarios. El aislamiento de moléculas de las plantas constituye una vía para disminuir el uso de aquellos fármacos de patente en los cuales estos efectos son notorios, ya que debido a la naturaleza química de los metabolitos secundarios pueden ejercer varias actividades a la vez, por ejemplo fungicida y antioxidante. Grupos de metabolitos como las quinonas, xantonas, cumarinas, alcaloides, entre otros, nos ofrecen éstos beneficios. Ya que sus mecanismos de acción nos brindan un amplio espectro de dianas para llevar a cabo su efecto. En conclusión el estudio de las plantas en esta última década ha llevado a la medicina nuevas moléculas con posibilidad de ser en algún momento nuevos fármacos para la aplicación en humanos y compuestos para combatir plagas.

Referencias

- Ajaib, M., Wahla, S.Q., & Khan, K.M. (2014). Firmiana Simplex: A Potential Source of Antimicrobials. *J. Chem. Soc. Pak.*, 36(4), 744-753.
- Ali-Shtayeh, M., & Ghdeib, S.I.A. (1999). Antifungal activity of plant extracts against dermatophytes. *Mycoses*, 42, 665-672. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1439-0507.1999.00499.x>
- Anwar, W., Haider, M.S., Aslam, M., Shahbaz, M., Khan, S.N., & Bibi, A. (2014). Assessment of antifungal potentials of some aqueous plant extracts and fungicides against. *J. Agric. Res.*, 52(3), 75-83.

- Arif, T., Bhosale, J.D., Kumar, N., Mandal, T.K., Bendre, R.S., Lavekar, G.S., & Dabur, R. (2009). Natural products – antifungal agents derived from plants. *Journal of Asian Natural Products Research*, 11(7), 621-638. <http://doi.org/10.1080/10286020902942350>
- Askarne, L., Talibi, I., Boubaker, H., Boudyach, E.H., Msanda, F., Saadi, B., & Ait Ben Aoumar, A. (2013). Use of Moroccan medicinal plant extracts as botanical fungicide against citrus blue mould. *Letters in Applied Microbiology*, 56(1), 37-43. <http://doi.org/10.1111/lam.12012>
- Bajpai, V.K., & Kang, S.C. (2010). Antifungal Activity of Leaf Essential Oil and Extracts of *Metasequoia glyptostroboides* Miki ex Hu. *Journal of the American Oil Chemists Society*, 87(3), 327-336. <http://doi.org/Doi 10.1007/S11746-009-1500-6>
- Bonifaz, A. (2012). *Micología Médica Básica* (4.^a ed.). México: McGraw Hill.
- Brooks, G.F., Butel, J.S., & Morse, S.A. (2005). Microbiología médica de Jawetz, Melnick y Adelberg. In El Manual Moderno (Ed.), *Microbiología médica de Jawetz, Melnick y Adelberg* (18th ed., pp. 621-622). México DF.
- Butu, M., Dobre, A., Rodino, S., Butu, A., & Lupuleasa, D. (2013). Testing of the Antifungal Effect of Extracts of Burdock, Thyme and Rough Cocklebur. *Studia Universitatis «Vasile Goldiș», Seria Științele Vieții*, 23(1), 65-69.
- Choi, N.H., Choi, G.J., Min, B.S., Jang, K.S., Choi, Y.H., Kang, M.S. et al. (2009). Effects of neolignans from the stem bark of *Magnolia obovata* on plant pathogenic fungi. *Journal of Applied Microbiology*, 106(6), 2057-2063. <http://doi.org/10.1111/j.1365-2672.2009.04175.x>
- Coetzee, G., Marx, I.J., Pengilly, M., Bushula, V.S., Joubert, E., & Bloom, M. (2008). Effect of rooibos and honeybush tea extracts against *Botrytis cinerea*. *South African Journal of Enology and Viticulture*, 29(1), 33-38.
- Dellavalle, P.D., Cabrera, A., Alem, D., Larrañaga, P., Ferreira, F., & Rizza, M.D. (2011). Antifungal activity of medicinal plant extracts against phytopathogenic fungus *Alternaria* SPP. *Chilean Journal of Agricultural Research*, 71(June), 231-240. <http://dx.doi.org/10.4067/S0718-58392011000200008>

- Digrak, M., Alma, M.H., & İlçim, A. (2001). Antibacterial and Antifungal Activities of Turkish Medicinal Plants. *Pharmaceutical Biology*, 39(5), 346-350. <http://dx.doi.org/10.1076/phbi.39.5.346.5903>
- Domingo, D., & López-Brea, M. (2003). Plantas con acción antimicrobiana. *Revista Española de Quimioterapia*, 16(4), 385-393.
- Dulger, G., & Dulger, B. (2014). Antifungal Activity of Hypericum havvae Against Some Medical Candida Yeast and Cryptococcus Species. *Trop J Pharm Res*, 13(March), 405-408
- Duraipandiyar, V., Muthu, C., & Ignacimuthu, S. (2009). Antifungal Properties of Some Medicinal Plants. *The Icfai University Journal of Life Sciences*, 3(2), 54-59.
- Elfadil, H., Fahal, A., Kloezen, W., Ahmed, E.M., & van de Sande, W. (2015). The *In Vitro* Antifungal Activity of Sudanese Medicinal Plants against *Madurella mycetomatis*, the Eumycetoma Major Causative Agent. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 9(3), e0003488. <http://doi.org/10.1371/journal.pntd.0003488>
- Gong, Y., Huang, Y., Zhou, L., Shi, X., Guo, Z., Wang, M., & Jiang, W. (2009). Chemical Composition and Antifungal Activity of the Fruit Oil of *Zanthoxylum bungeanum* Maxim. (Rutaceae) from China. *Journal of Essential Oil Research*, 21(2), 174-178. <http://doi.org/10.1080/10412905.2009.9700141>
- Guleria, S., & Kumar, A. (2006). Antifungal activity of some Himalayan medicinal plants using direct bioautography. *Journal of Cell and Molecular Biology*, 5, 95-98.
- Gupta, P., Chakraborty, D., & Mittal, R. . (2015). Antifungal activity of medicinal plants leaf extracts on growth of *Macrophomina phaseolina*. *Agricultural Science Digest - A Research Journal*, 35(3), 211. <http://doi.org/10.5958/0976-0547.2015.00048.8>
- Hernández-Díaz, L., & Rodríguez-Jorge, M. (2001). Actividad antimicrobiana de plantas que crecen en Cuba. *Revista Cubana de Plantas Medicinales*, 6(2), 44-47.
- Hernández-Albíter, R.C., Barrera-Necha, L.L., Bautista-Baños, S., & Bravo-Luna, L. (2007). Antifungal Potential of Crude Plant Extracts on Conidial Germination of Two Isolates of *Colletotrichum gloeosporioides*. *Revista Mexicana de Fitopatología*, 25(2), 180-185.

- Hoffman, B.R., DelasAlas, H., Blanco, K., Wiederhold, N., Lewis, R.E., & Williams, L. (2004). Screening of Antibacterial and Antifungal Activities of Ten Medicinal Plants from Ghana. *Pharmaceutical Biology*, 42(1), 13-17. <http://doi.org/10.1080/13880200490504925>
- Huang, Y., Zhao, J., Zhou, L., Wang, J., Gong, Y., Chen, X. et al. (2010). Antifungal activity of the essential oil of *Illicium verum* fruit and its main component trans-anethole. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 15(11), 7558-7569. <http://doi.org/10.3390/molecules15117558>
- Kalaskar, P.S., Karande, V.V, Bannalikal, A.S., & Gatne, M.M. (2012). Antifungal Activity of Leaves of Mangroves Plant *Acanthus licifolius* Against *Aspergillus fumigatus*. *Indian J. Pharm. Sci.*, 74(6), 575-580. <http://dx.doi.org/10.4103/0250-474X.110614>
- Kavitha, K.S., & Satish, S. (2016). Bioprospecting of some medicinal plants explored for antifungal activity. *Pharmacognosy Journal*, 8(1), 59-65. <http://dx.doi.org/10.5530/pj.2016.1.13>
- Kimpe, A., Decostere, A., Martel, A., Devriese, L., & Haesebrouck, F. (2003). Phenotypic and genetic characterization of resistance against macrolides and lincosamides in *Streptococcus gallolyticus* strains isolated from pigeons and humans. *Microbial drug resistance (Larchmont, N.Y.)*, 9(1), S35-S38. <http://doi.org/10.1089/107662903322541874>
- Kisangau, D.P., Hosea, K.M., Lyaruu, H.V.M., Joseph, C.C., Mbwambo, Z.H., Masimba, P.J. et al. (2009). Screening of traditionally used Tanzanian medicinal plants for antifungal activity. *Pharmaceutical Biology*, 47(8), 708-716. <http://doi.org/10.1080/13880200902933039>
- Kolaczkowski, M., Kolaczowska, A., Środa, K., Ramalhete, C., Michalak, K., Mulhovo, S., & Ferreira, M.J.U. (2010). Substrates and modulators of the multidrug transporter Cdr1p of *Candida albicans* in antifungal extracts of medicinal plants. *Mycoses*, 53(4), 305-310. <http://doi.org/10.1111/j.1439-0507.2009.01711.x>
- Kordali, S., Usanmaz, A., Cakir, A., Cavusoğlu, A., & Ercisli, S. (2013). *In Vitro* Antifungal Effect of Essential Oils from *Nepeta meyeri* Benth. *Egyptian Journal of Biological Pest Control*, 23(2), 209-213.

- López, V., Akerreta, S., Casanova, E., García-Mina, J., Caverro, R., & Calvo, M. (2008). Screening of Spanish Medicinal Plants for Antioxidant and Antifungal Activities. *Pharmaceutical Biology*, 46(9), 602-609. <http://doi.org/10.1080/13880200802179634>
- Madigan, M.T., Martinko, J.M., Dunlap, P.V., & Clark, D.P. (2009). Brock. Biología de los microorganismos. En Pearson Educación (Ed.), *Brock. Biología de los microorganismos* (12.^a ed., p. 592).
- Mahomoodally, M.F., Gurib-Fakim, A., & Subratty, A.H. (2005). Antimicrobial activities and phytochemical profiles of endemic medicinal plants of Mauritius. *Pharmaceutical Biology*, 43(3), 237-242. <http://doi.org/10.1080/13880200590928825>
- Meena, A.K., Kaur, R., Singh, B., Yadav, A.K., Singh, U., Sachan, A. et al. (2010). Review on antifungal activities of Ayurvedic Medicinal Plants. *Journal of Medicine (Cincinnati)*, 2(2), 146-148.
- Nair, R., & Chanda, S. (2008). Antimicrobial Activity of Terminalia catappa, Manilkara zapota and Piper betel Leaf Extract. *Indian journal of pharmaceutical sciences*, 70(June), 390-393. <http://doi.org/10.4103/0250-474X.43012>
- NCCLS. (2002). *Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts ; Approved Standard – Second Edition Serving the World's Medical Science Community Through Voluntary Consensus* (Vol. 22).
- Orhan, D.D., Özçelîk, B., Hoşbaş, S., & Vural, M. (2012). Assessment of antioxidant, antibacterial, antimycobacterial, and antifungal activities of some plants used as folk remedies in Turkey against dermatophytes and yeast-like fungi. *Turkish journal of biology*, 36, 672-686. <http://doi.org/10.3906/biy-1203-33>
- Otang, W.M., Grierson, D.S., & Ndip, R.N. (2012). Antifungal activity of *Arctotis arctotoides* (L.f.) O. Hoffm. and *Gasteria bicolor* Haw. against opportunistic fungi associated with human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome. *Pharmacognosy magazine*, 8(30), 135-40. <http://doi.org/10.4103/0973-1296.96564>
- Pakshir, K., Bahaedinie, L., Rezaei, Z., Sodaifi, M., & Zomorodian, K. (2009). *In vitro* activity of six antifungal drugs against clinically important dermatophytes.

- Jundishapur Journal of Microbiology*, 2(4), 158-163. <http://doi.org/10.1016/j.ijid.2008.05.762>
- Peixoto, R., Guilhon, G., das Graças B. Zoghbi, M., Araújo, I., Uetanabaro, A., Santos, L., & do S.B. Brasil, D. (2013). Volatiles, A Glutarimide Alkaloid and Antimicrobial Effects of *Croton pullei* (Euphorbiaceae). *Molecules*, 18(3), 3195-3205. <http://doi.org/10.3390/molecules18033195>
- Prabhakar, K., Kumar, L.S., Rajendran, S., Chandrasekaran, M., Bhaskar, K., & Saji-Khan, A.K. (2008). Antifungal activity of plant extracts against *Candida* species from oral lesions. *Indian journal of pharmaceutical sciences*, 70(6), 801-803. <http://doi.org/10.4103/0250-474X.49128>
- Rex, J.H.H., Pfaller, M.A.A., Walsh, T. J. J., Chaturvedi, V., Espinel-Ingroff, D., Ghannoum, M.A.A. et al. (2001). Antifungal susceptibility testing: practical aspects and current challenges. *Clin Microbiol Rev*, 14(4), 643-658. <http://dx.doi.org/10.1128/CMR.14.4.643-658.2001>
- Sadeghi-Nejad, B., & Deokule, S.S. (2010). Antidermatophytic activity of *Pogostemon parviflorus* Benth. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*, 9(3), 279-285.
- Sadeghi-Nejad, B., Shiravi, F., Ghanbari, S., Alinejadi, M., & Zarrin, M. (2010). Antifungal activity of *Satureja khuzestanica* (Jamzad) leaves extracts. *Jundishapur Journal of Microbiology*, 3, 36-40.
- Sakander, H., Akhilesh, B., & Koteshwara, A.R. (2015). Evaluation of antifungal potential of selected medicinal plants against human pathogenic fungi. *International Journal of Green Pharmacy*, 9(2), 110. <http://doi.org/10.4103/0973-8258.155058>
- Salipante, S.J., Barlow, M., & Hall, B.G. (2003). GeneHunter, a transposon tool for identification and isolation of cryptic antibiotic resistance genes. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 47(12), 3840-3845. <http://doi.org/10.1128/aac.47.12.3840-3845.2003>
- Shahid, M., Malik, A., & Sheeba. (2003). Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* strains harbouring R-plasmids and AmpC beta-lactamases isolated

- from hospitalised burn patients in a tertiary care hospital of North India. *FEMS microbiology letters*, 228, 181-186. [http://dx.doi.org/10.1016/S0378-1097\(03\)00756-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0378-1097(03)00756-0)
- Sibi, G., Alam, M.A., Shah, J., & Razak, M. (2014). Susceptibility pattern of *Malassezia* species to selected plant extracts and antifungal agents. *International Journal of Green Pharmacy*, 8(4), 226. <http://doi.org/10.4103/0973-8258.142675>
- Singburauodom, N. (2015). Hydroxychavicol from Piper betel leave is an antifungal activity against plant pathogenic fungi. *JBiopest*, 8(2), 82-92.
- Singh, M., Khatoon, S., Singh, S., Kumar, V., Rawat, A.K., & Mehrotra, S. (2010). Antimicrobial screening of ethnobotanically important stem bark of medicinal plants. *Pharmacognosy Res*, 2(4), 254-257. <http://doi.org/10.4103/0974-8490.69127>
- Souza-Moreira, T. M., Severi, J.A., Lee, K., Preechasuth, K., Santos, E., Gow, N.A.R. et al. (2013). Anti-Candida targets and cytotoxicity of casuarinin isolated from *Plinia cauliflora* leaves in a bioactivity-guided study. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 18(7), 8095-80108. <http://doi.org/10.3390/molecules18078095>
- Suárez-Jiménez, G.M., Cortéz-Rocha, M.O., Rosas-Burgos, E.C., Burgos-Hernández, A., Plascencia-Jatomea, M., & Cinco-Moroyoqui, F.J. (2007). Antifungal Activity of Plant Methanolic Extracts Against *Fusarium verticillioides* (Sacc.) Nirenb and Fumonisin B1 Production. *Revista Mexicana de Fitopatología*, 25(2), 134-142.
- Sule, A., Ahmed, Q.U., Latip, J., Samah, O.A., Omar, M.N., Umar, A., & Dogarai, B.B.S. (2012). Antifungal activity of *Andrographis paniculata* extracts and active principles against skin pathogenic fungal strains *in vitro*. *Pharmaceutical biology*, 50(7), 850-856. <http://doi.org/10.3109/13880209.2011.641021>
- Talibi, I., Askarne, L., Boubaker, H., Boudyach, E.H., Msanda, F., Saadi, B., & Ait Ben Aoumar, A. (2012). Antifungal activity of some Moroccan plants against *Geotrichum candidum*, the causal agent of postharvest citrus sour rot. *Crop Protection*, 35, 41-46. <http://doi.org/10.1016/j.cropro.2011.12.016>
- Tirillini, B., Pagiotti, R., Angelini, P., Pintore, G., Chessa, M., & Menghini, L. (2009). Chemical composition and fungicidal activity of the essential oil of

- Laserpitium garganicum from Italy. *Chemistry of Natural Compounds*, 45(1), 103-105. <http://doi.org/10.1007/s10600-009-9237-x>
- Vargas-Días, A., Gamboa-Angulo, M., Medina-Baizabal, I.L., & Pérez-Brito, D. (2014). Evaluación de Extractos de Plantas Nativas Yucatecas Contra *Alternaria chrysanthemi* y Espectro de Actividad Antifúngica de *Acalypha gaumeri*. *Revista Mexicana de Fitopatología*, 32(1), 1-11.
- Velmurugan, P., Rajan, K., Kamaraj, M., Prabhu, S., Nadu, T., & Herbarium, T. R. (2011). Phytochemical And Antifungal Effects Of *Clerodendrum inerme* Leaf Extracts. *Journal of Tropical Medicinal Plants*, 12(1), 21-24.
- Vitoratos, A., Bilalis, D., Karkanis, A., & Efthimiadou, A. (2013). Antifungal Activity of Plant Essential Oils Against *Botrytis cinerea*, *Penicillium italicum* and *Penicillium digitatum*. *Not Bot Horti Agrobi*, 41(1), 86-92.
- WHO. (2016). Medicina tradicional: definiciones 2016. Recuperado a partir de http://www.who.int/topics/traditional_medicine/definitions/es/
- Yildirim, N.C., Paksoy, M.Y., Yuce, E., & Yildirim, N. (2013). Total Antioxidant Status and Antifungal Activities of Endemic Geophytic Plants Collected from Munzur Valley in Tunceli, Turkey. *Digest Journal of Nanomaterials and Biostructures*, 8(1), 403-408.
- Zambuzzi-Carvalho, P.F., Tomazett, P.K., Santos, S.C., Ferri, P.H., Borges, C.L., Martins, W.S. et al. (2013). Transcriptional profile of *Paracoccidioides* induced by oenothien B, a potential antifungal agent from the Brazilian Cerrado plant *Eugenia uniflora*. *BMC microbiology*, 13, 227. <http://doi.org/10.1186/1471-2180-13-227>