

## Revisión

# Productos naturales con actividad antimicótica

A.C. Mesa Arango, J.G. Bueno Sánchez y L.A. Betancur Galvis

*Grupo Infección y Cáncer, Línea de Bioactividad de Productos Naturales, Facultad de Medicina,  
Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia*

### RESUMEN

*En las últimas décadas se ha observado no sólo un notable aumento de las infecciones causadas por hongos en todo el mundo sino un incremento de la resistencia farmacológica que han mostrado varias especies de hongos a los diferentes antimicóticos que se utilizan en la práctica médica. Esta situación ha llevado a la búsqueda de nuevos antifúngicos de origen natural. En recursos naturales, como plantas, insectos y organismos marinos y terrestres, se han identificado una serie de moléculas con actividad contra diferentes géneros y especies de hongos de importancia clínica para los humanos, convirtiéndose en alternativa para el desarrollo y la formulación de nuevos fármacos antimicóticos con menores efectos secundarios, mayor espectro de acción y menor costo que los disponibles actualmente para el tratamiento de las infecciones por hongos. En este artículo se presenta una revisión de las principales fuentes naturales de moléculas con actividad antimicótica.*

**Palabras clave:** Productos naturales - Antimicóticos - Actividad antimicótica

## *Natural products with antimycotic activity*

### SUMMARY

*In the past few decades, a worldwide increase in the incidence of fungal infections has been observed and the resistance of some species of fungus to different fungicides used in medical practice has also risen. This has led to the search for new antimycotics, particularly those obtained from natural sources such as plants, insects, and land and marine microorganisms. In these natural sources, a series of molecules with antifungal activity against different species of fungus of great clinical importance for humans has been found, and these substances have become an alternative for the development and formulation of new antifungals with fewer side effects, a greater spectrum of action and lower cost than those in current use. In this article, we review the main sources of molecules with antimycotic activity obtained from natural sources.*

**Key words:** Natural products - Antimycotics - Antimycotic activity

## INTRODUCCIÓN

En los últimos años las infecciones micóticas han mostrado un incremento importante en todo el mundo debido al aumento del número de pacientes inmunodeprimidos por diversas causas, como el sida, la quimioterapia en pacientes con cáncer, las neutropenias y los receptores de trasplantes sometidos a terapia inmunosupresora (1-3). Además, por el uso frecuente de procedimientos invasores como la nutrición parenteral, la diálisis y la hemodiálisis, y por los tratamientos prolongados con antibióticos de amplio espectro y el uso de glucocorticoides (4). Los hongos más implicados en las infecciones en este grupo de pacientes pertenecen a los géneros *Candida*, *Cryptococcus*, *Aspergillus*, *Histoplasma*, *Rhizopus*, *Mucor*, *Acremonium*, *Fusarium* y al grupo de los dermatófitos (3-5). Un aspecto que ha complicado la situación es el desarrollo de mecanismos de resistencia primaria y secundaria a los antimicóticos por algunas especies de hongos, explicada en parte porque la mayoría de los fármacos son fungistáticos y por la administración prolongada de los tratamientos en el tiempo, que permite la selección de clones resistentes (3, 4). Entre los mecanismos de resistencia utilizados por los hongos es importante hacer referencia a la sobreproducción de blancos enzimáticos, la implementación de vías metabólicas alternas y la producción de bombas de flujo externo que expulsan los medicamentos al espacio extracelular (3, 4, 6, 7).

El papel cada vez más importante de los hongos dentro de las enfermedades infecciosas humanas ha ejercido una fuerte influencia sobre la investigación y el desarrollo de nuevos y variados fármacos, con un mayor espectro de acción y menor toxicidad que los actuales. Producto de este esfuerzo fue la amfotericina B liposomal, con el mismo espectro de actividad antimicótica que la convencional pero con menor nefrotoxicidad (1, 8). El aumento de las infecciones por hongos, unido a la resistencia que han empezado a tener estos agentes a los antimicóticos, han llevado a una constante búsqueda de alternativas terapéuticas eficaces que puedan brindar más y mejores opciones en las farmacopeas actuales (9-11). En el mundo se ha venido explorando y valorando el uso de los productos naturales como fuente de nuevos y variados agentes antimicóticos (12). Según los informes de la OMS, aproximadamente el 80% de la población mundial utiliza productos naturales con fines medicinales (13). Además, se ha informado de que un gran número de los medicamentos antibacterianos y antitumorales provienen de fuentes naturales (14, 15). Asimismo, la FDA aprobó, entre 1983 y 1994, 520 nuevos fármacos, de los cuales el 39% eran de origen natural o sus derivados (14).

De organismos como plantas, hongos, bacterias, protozoos, insectos y animales se han obtenido diversos compuestos, producidos en respuesta a estímulos externos como cambios nutricionales, infecciones y competencia por el espacio (15-17), algunos de ellos con probada actividad antimicótica (12, 18).

Con esta revisión se pretende mostrar un panorama sobre las diversas fuentes de compuestos con actividad frente a diferentes hongos, que en un futuro podrían mejorar el arsenal terapéutico contra las micosis.

## FUENTES DE MOLÉCULAS CON ACTIVIDAD ANTIMICÓTICA

### Plantas

Las especies de plantas conocidas oscilan entre 250.000 y 500.000 (16, 18). Esta riqueza es un recurso que no se aprovecha totalmente, a pesar de que su uso en el tratamiento de diversas enfermedades es ancestral. Dicha costumbre se ha conservado hasta nuestros días, principalmente en poblaciones rurales, lo que ha permitido acumular un amplio conocimiento etno-farmacológico, punto importante de partida en las investigaciones dirigidas a la búsqueda de productos naturales con actividad biológica (13, 18). Los vegetales sintetizan metabolitos secundarios, como las fitoanticipinas y las fitoalexinas, que utilizan para defenderse de la infección por agentes fitopatógenos, entre ellos los hongos. Por esta razón, dichas moléculas pueden ser candidatas para estudios *in vitro* contra agentes micóticos implicados en infecciones humanas (19, 20).

En la actualidad se dispone de variados agentes antimicóticos obtenidos de plantas que se han probado tanto *in vitro* como *in vivo* con buenos resultados (18). De la destilación de las hojas de la planta australiana *Melaleuca alternifolia* se obtiene el aceite esencial del árbol del té (*Tea Tree Oil*), un fitofármaco que ha mostrado actividad antimicótica por la acción directa de los componentes activos, terpinen-4-ol y 1,8-cineol, a una concentración que varía del 29% al 45% y del 4,5% al 16,5%, respectivamente, contra las estructuras de las membranas celulares, no sólo en hongos sino también en bacterias. El aceite se utiliza para el tratamiento de infecciones en la piel por hongos de los géneros *Candida* y *Malassezia*, y en las onicomiasis causadas por dermatófitos (21-28). Con la aplicación tópica del aceite no se han descrito reacciones adversas; sin embargo, la administración oral accidental produjo toxicidad sistémica (21, 28).

En los extractos alcohólicos, los aceites esenciales y los compuestos de naturaleza sulfúrica aislados de los bulbos del ajo (*Allium sativum*) se ha demostrado un importante

efecto antimicótico, atribuido a los componentes activos alicina y ajoeno, sobre especies de los géneros *Candida*, *Malassezia*, *Cryptococcus* y *Aspergillus*, así como contra especies de dermatófitos y el hongo *Paracoccidioides brasiliensis* (29-34). La alicina, aunque es efectiva, ve limitado su uso por su inestabilidad; en contraste, el ajoeno, producto de la degradación de la alicina, es un compuesto más estable y la formulación tópica para el tratamiento de *tinea pedis*, *cruris* y *corporis* ha mostrado resultados considerables (29, 34). Así mismo, de la planta *Eucalyptus globulus* se obtienen aceites esenciales, extractos e infusiones con actividad antimicótica, a concentraciones entre el 54% y el 95% del componente activo 1,8-cineol. El uso tópico del extracto crudo y el aceite esencial producen irritación dérmica y dermatitis de contacto (35). Las plantas *Thymus vulgaris* y *Thymus zygis* son fuente de las moléculas timol y carvacrol, ambas con reconocido efecto desinfectante en heridas y componentes de enjuagues bucales. Asimismo, es reconocida su actividad principalmente contra *Cryptococcus neoformans* y especies de *Candida*, *Aspergillus*, *Saprolegnia* y *Zygorhynchus* (36).

Otras moléculas producidas por las plantas son las fito-defensinas, de naturaleza peptídica y ricas en cisteína, con capacidad de inhibir el crecimiento de los hongos al producir en ellos cambios morfológicos y daño en algunas de sus estructuras celulares (37-40). En las semillas de la planta *Zea mays* se encuentra la proteína zeamatina, que tiene como función proteger a la planta de hongos patógenos por la capacidad de producir lisis osmótica. En el patógeno humano *Candida albicans*, la molécula impide el crecimiento a una concentración mínima inhibitoria (CMI) de 0,5 mg/l (37, 39-41). En la Tabla 1 se presenta un resumen de las

principales moléculas con actividad antimicótica obtenidas de plantas, y los hongos sobre los cuales han mostrado actividad.

## ORGANISMOS MARINOS

La biodiversidad de los mares se comenzó a valorar a principios del siglo XX y se estima que el número de especies que la componen oscila entre 1,5 y 4,5 millones, muchas de ellas aún no descritas, lo que sugiere un gran potencial del mar como fuente de metabolitos bioactivos (42-44). Si bien han sido numerosos los organismos marinos de los cuales se han aislado compuestos biológicamente activos, las esponjas son la principal fuente de productos naturales bioactivos (45). Estos animales producen metabolitos secundarios, algunos de ellos químicamente clasificados como terpenoides y esteroides, que les sirven para competir por el espacio, como mecanismo de defensa química y para controlar la epibiota, principalmente en aguas tropicales, donde la cantidad de depredadores es mayor (46, 47). Algunos de los metabolitos secundarios aislados de esponjas han mostrado efecto citotóxico y anticancerígeno (42-45). A partir de esponjas del género *Oceanapia* se obtuvo el compuesto oceanapisida (48, 49), que mostró actividad antifúngica contra *Candida glabrata* (49). Asimismo, sulfatos de acantosterol obtenidos de la esponja marina *Acanthodendrilla* presentaron bioactividad contra cuatro cepas de *Saccharomyces cerevisiae* (48, 50). Otra molécula con importante actividad contra hongos de los géneros *Candida*, *Aspergillus*, *Cryptococcus*, *Rhodotorula* y *Rhizopus* es la espongiatina 1 extraída de la esponja *Hyrtios erecta* (48, 51, 52).

**Tabla 1. Productos con actividad antimicótica obtenidos de plantas.**

Compuesto	Fuente	Actividad	Ref.
Aceite del árbol del té (terpinen-4-ol y 1,8-cineol)	<i>Melaleuca alternifolia</i>	<i>Candida</i> , <i>Malassezia</i> , dermatófitos	21-27
Alicina	<i>Allium sativum</i>	<i>Candida</i> , <i>Malassezia</i> , dermatófitos, <i>Cryptococcus</i> , <i>Aspergillus</i>	29, 30
Ajoeno	<i>Allium sativum</i>	<i>Candida</i> , <i>Malassezia</i> , dermatófitos, <i>Paracoccidioides brasiliensis</i>	31-34
Timol	<i>Thymus vulgaris</i> , <i>Thymus zygis</i>	<i>Cryptococcus neoformans</i> , <i>Saprolegnia</i> , <i>Zygorhynchus</i>	35
Carvacrol	<i>Thymus vulgaris</i> , <i>Thymus zygis</i>	<i>Cryptococcus neoformans</i> , <i>Saprolegnia</i> , <i>Zygorhynchus</i>	35
Eucaliptol (1,8-cineol)	<i>Eucalyptus globulus</i>	<i>Candida albicans</i>	36
Zeamatina	<i>Zea mays</i>	<i>Candida albicans</i>	37-41

**Tabla 2. Productos con actividad antimicótica obtenidos de organismos marinos e insectos.**

Compuesto	Fuente	Actividad	Ref.
Oceanapisida	Esponjas marinas del género <i>Oceanapia</i>	<i>Candida glabrata</i>	48, 49
Sulfatos de acantosterol	Esponja marina del género <i>Acanthodendrilla</i>	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	48, 50
Espongistatina 1	<i>Hyrtilis erecta</i>	<i>Candida</i> <i>Aspergillus</i> <i>Cryptococcus</i> <i>Rhodotorula</i> <i>Rhizopus</i>	48, 51, 52
Cecropinas A y B	<i>Hyalopora cecropia</i>	<i>Fusarium</i> , <i>Aspergillus</i>	37, 39, 53, 54
Drosomicina	<i>Drosophila melanogaster</i>	<i>Fusarium oxysporum</i>	37, 39, 55
Tanatina	<i>Podisus maculiveris</i>	<i>Fusarium</i> , <i>Aspergillus</i>	37, 39

## INSECTOS

De algunos insectos se han obtenido péptidos, que utilizan como mecanismo de defensa, y en ellos se ha comprobado actividad antimicótica. En la polilla gigante de la seda *Hyalopora cecropia* se identificaron los péptidos cecropina A y B, con actividad fungicida contra especies de *Candida*, *Fusarium* y *Aspergillus* a CMI de 0,6, 12 y 9,5 mg/l, respectivamente. Ambas cecropinas son activas a pH ácido, pero a pH neutro sólo la cecropina A es fungicida, debido a las diferencias de carga de las dos proteínas (37, 39, 53, 54). La drosomicina y la tanatina son péptidos ricos en cisteína obtenidos de *Drosophila melanogaster* y *Podisus maculiveris*, respectivamente; la primera es activa contra aislamientos de *Fusarium oxysporum* y la segunda contra especies de *Fusarium* y *Aspergillus* (37, 39, 40, 55). En la Tabla 2 se presenta un resumen de las moléculas con actividad antimicótica obtenidas de organismos marinos y de insectos, así como los hongos que han mostrado sensibilidad a ellas.

## MICROORGANISMOS

Después del descubrimiento de la penicilina por Alexander Fleming, la industria farmacéutica se dio a la tarea de buscar antimicrobianos provenientes de microorganismos. De este trabajo inicial surgieron los antibióticos poliénicos nistatina y amfotericina B, producidos en su orden por *Streptomyces noursei* y *Streptomyces nodosus*. Estos fármacos tienen la capacidad de unirse al ergosterol de las membranas plasmáticas, dando origen a poros que llevarán a la lisis osmótica. El uso de la amfotericina B se ve restringido por su nefrototoxicidad; sin embargo, con las nuevas formulaciones liposomales ésta ha disminuido (7, 10,

11). El hongo *Penicillium griseofulvum* es la fuente de la griseofulvina, un fármaco con reconocida acción contra hongos del grupo de los dermatófitos. El mecanismo de acción es la alteración de la correcta polimerización del citoesqueleto (11). A pesar de la efectividad que han demostrado estos medicamentos, la toxicidad de ambos es una limitación que ha llevado a la búsqueda de nuevos fármacos.

Las bacterias son microorganismos de gran interés biotecnológico por la producción de múltiples metabolitos, entre ellos los que tienen actividad antimicótica; tal es el caso de *Streptomyces cacaoi* y *Streptomyces tendae*, con la producción de polioxinas y nikomicinas, respectivamente. El mecanismo de acción de estas moléculas está relacionado con la biosíntesis de quitina, polímero importante en el mantenimiento de la estabilidad estructural de la pared de los hongos (37, 39, 56). Ambos compuestos han mostrado actividad importante contra *C. albicans* y *Coccidioides immitis*, pero su principal uso se ha hecho como fungicida en agricultura (37, 39, 41, 56, 57). Tanto las polioxinas como las nikomicinas presentan sinergia cuando se administran en asociación con los azoles y con inhibidores de  $\beta$ -glucanos (41, 57).

## HONGOS

En el reino de los hongos se dispone de una fuente importante de metabolitos secundarios con actividad biológica (37, 39, 58). Un ejemplo de ello son los péptidos mucidina y aureobasidina A; el primero, obtenido de *Oudemansiella mucida*, actúa inhibiendo la cadena respiratoria mitocondrial y se ha observado su efectividad como antimicótico en levaduras y en el tratamiento tópico de las dermatomicosis (58); el segundo, obtenido de *Aureobasidium pullulans*, actúa impidiendo el correcto ensamblado de la molécula de

**Tabla 3. Productos con actividad antimicótica obtenidos de microorganismos.**

Compuesto	Fuente	Actividad	Ref.
Amfotericina B	<i>Streptomyces noursei</i>	Antimicótico de amplio espectro	7, 10, 11
Nistatina	<i>Streptomyces nodosus</i>	<i>Candida</i>	7, 10, 11
Griseofulvina	<i>Penicillium griseofulvum</i>	Dermatofitos	11
Polioxinas	<i>Streptomyces cacaoi</i>	<i>Candida albicans</i>	37, 39, 56
Nikomicinas	<i>Streptomyces sendae</i>	Levaduras y hongos filamentosos	37, 39, 41, 56, 57
Mucidina	<i>Oudemansiella mucida</i>	Dermatofitos	37, 39, 58
Aureobasidina A	<i>Aureobasidium pullulans</i>	<i>Candida</i>	37, 39, 58
Equinocandinas	<i>Aspergillus nidulans</i> , <i>Aspergillus sydowii</i> , <i>Zalerion arboricola</i>	<i>Candida</i> , <i>Aspergillus</i> , <i>Pneumocystis jiroveci</i>	8-11, 37, 39, 59-62

actina e interfiere con la integridad de la pared celular (estos blancos de acción lo hacen fungicida), y su actividad, en modelos de candidiasis murina, es superior a la de la amfotericina B, las equinocandinas y el fluconazol (37, 39).

En los últimos años se han descubierto antimicóticos obtenidos de hongos cuyo blanco de acción es la pared celular, estructura que protege a estos microorganismos de la lisis osmótica y de la acción de enzimas líticas (8-11). Ejemplo de estos fármacos son las equinocandinas, moléculas de naturaleza lipídica producidas por los hongos *Aspergillus nidulans*, *Aspergillus sydowii* y *Zalerion arboricola* (37, 39), con capacidad para inhibir la síntesis de componentes estructurales de la pared fúngica como los  $\beta$ -(1,3)-glucanos (8-11, 59-62). Los fármacos caspofungina, anidulafungina y micafungina son derivados de las equinocandinas, y los tres tienen acción fungicida *in vitro* e *in vivo* contra especies de *Candida* y *Aspergillus*. Son los únicos fármacos activos contra el hongo *Pneumocystis carinii* (ahora *P. jiroveci*). Son de administración intravenosa, y por eso su mayor efecto adverso es la flebitis (8-11, 59-62). La Tabla 3 muestra los compuestos obtenidos de diferentes microorganismos, la fuente y los hongos sobre los cuales han mostrado actividad.

## CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS

La naturaleza es fuente de una amplia variedad de moléculas bioactivas que podrían ser utilizadas como base para el diseño y la formulación de nuevas generaciones de medicamentos con el fin de solucionar diversos problemas de salud. El objetivo de esta búsqueda debe ser el descubrimiento de fármacos con mayor espectro, menos efectos adversos y menor costo que los existentes.

En los últimos años las micosis se han convertido en un problema importante de salud que afecta a gran parte de la población mundial, disminuyendo su calidad y expectativa de vida por la morbimortalidad. A pesar de la disponibilidad en el mercado de fármacos para el tratamiento de estas infecciones, se presentan problemas de resistencia, espectro de acción, costo y efectos adversos (hepatotoxicidad, nefrotoxicidad, fototoxicidad). Por estas razones, se deben orientar los esfuerzos a la búsqueda de nuevos antimicóticos que superen dichas limitaciones.

Después de conocer el potencial de algunos metabolitos secundarios con actividad antimicótica en diversos organismos, se debe pensar en llevar a cabo programas de bioprospección que, a largo plazo, contribuirán al mejoramiento del arsenal de fármacos antimicóticos disponibles. Colombia es un país con una gran diversidad y con posibilidades de explotar diversas fuentes naturales en la búsqueda de nuevas terapéuticas en colaboración con la industria farmacéutica, siguiendo estrictamente los postulados emanados del Convenio Mundial sobre Diversidad Biológica.

**Correspondencia:** Ana Cecilia Mesa Arango, Departamento de Microbiología y Parasitología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Carrera 51D, No. 62-29, Medellín, Colombia. Tel.: (574) 510 60 53-510 60 54-510 60 69. E-mail: amesa@medicina.udea.edu.co

## BIBLIOGRAFÍA

- Quindós, G. *Las micosis en el amanecer del siglo XXI*. Rev Iberoam Micol 2002; 19: 1-4.
- Warnock, D.W. *Fungal infections in neutropenia: Current problems and chemotherapeutic control*. J Antimicrob Chemother 1998; 41: 95-105.
- Loeffler, J., Stevens, D.A. *Antifungal drug resistance*. Clin Infect Dis 2003; 36: 31-41.

4. Perea, S., Patterson, T.F. *Antifungal resistance in pathogenic fungi*. Clin Infect Dis 2002; 35: 1073-1080.
5. Wheat, J. *Endemic mycoses in AIDS: A clinical review*. Clin Microbiol Rev 1995; 8: 146-159.
6. Iwata, K. *Drug resistance in human pathogenic fungi*. Eur J Epidemiol 1992; 8: 407-421.
7. Ghannoum, M.A., Rice, L.B. *Antifungal agents: Mode of action, mechanisms of resistance, and correlation of these mechanisms with bacterial resistance*. Clin Microbiol Rev 1999; 12: 501-517.
8. Andriole, V.T. *The 1998 Garrod lecture. Current and future antifungal therapy: New targets for antifungal agents*. J Antimicrob Chemother 1999; 44: 151-162.
9. Carrillo-Muñoz, A., Brió, S., Quindós, G. *Una nueva generación de fármacos antifúngicos*. Rev Iberoam Micol 2001; 18: 2-5.
10. Groll, A.H., Walsh, T.J. *Antifungal chemotherapy: Advances and perspectives*. Swiss Med Wkly 2002; 132: 303-311.
11. Odds, F.C., Brown, A.J., Gow, N.A. *Antifungal agents: Mechanisms of action*. Trends Microbiol 2003; 11: 272-279.
12. Zacchino, S., Yunes, R., Filho, V., Enriz, D., Kouznetsov, V., Ribas, J. *The need for new antifungal drugs: Screening for antifungal compounds with a selective mode of action with emphasis on the inhibitors of the fungal cell wall*. En: Rai, M., Mares, D. (Eds.). *Plant-Derived Antimycotics Current Trends and Future Prospects*. Haworth Press, New York 2003; 1-34.
13. Farnsworth, N.R., Akerle, O., Bingel, A.S., Soejarto, D.D., Guo, Z. *Medicinal plants in therapy*. Bull World Health Org 1985; 63: 965-981.
14. Cragg, G.M., Newman, D.J., Snader, K.M. *Natural products in drug discovery and development*. J Nat Prod 1997; 60: 52-60.
15. Strohl, W.R. *The role of natural products in a modern drug discovery program*. Drug Discov Today 2000; 5: 39-41.
16. Verpoorte, R. *Exploration of nature's chemodiversity: The role of secondary metabolites as leads in drug development*. Drug Discov Today 1998; 3: 232-238.
17. Lawrence, R. *Rediscovering natural product biodiversity*. Drug Discov Today 1999; 4: 449-451.
18. Cowan, M.M. *Plant products as antimicrobial agents*. Clin Microbiol Rev 1999; 12: 564-582.
19. Taylor, C.B. *Defense responses in plants and animals – More of the same*. Plant Cell 1998; 10: 873-876.
20. Osbourn, A.E. *Antimicrobial phytoprotectants and fungal pathogens: A commentary*. Fungal Genet Biol 1999; 26: 163-168.
21. World Health Organization. *Aetheroleum Melaleuca Alternifoliae*. WHO monographs on selected medicinal plants. WHO Graphics, Geneva 2002; 172-179.
22. Hammer, K.A., Carson, C.F., Riley, T.V. *In-vitro activity of essential oils, in particular Melaleuca alternifolia (tea tree) oil and tea tree oil products, against Candida spp.* J Antimicrob Chemother 1998; 42: 591-595.
23. Hammer, K.A., Carson, C.F., Riley, T.V. *In vitro activities of ketocanazole, econazole, miconazole, and Melaleuca alternifolia (tea tree) oil against Malassezia species*. Antimicrob Agents Chemother 2000; 44: 467-469.
24. Hammer, K.A., Carson, C.F., Riley, T.V. *In vitro activity of Melaleuca alternifolia (tea tree) oil against dermatophytes and other filamentous fungi*. J Antimicrob Chemother 2002; 50: 195-199.
25. Vasquez, J., Arganoza, M., Boikov, D., Vaishampayan, J., Akins, R. *In vitro susceptibilities of Candida and Aspergillus species to Melaleuca alternifolia (tea tree) oil*. Rev Iberoam Micol 2000; 17: 60-63.
26. Syed, T.A., Qureshi, Z.A., Ali, S.M., Ahmad, S., Ahmad, S.A. *Treatment of toenail onychomycosis with 2% butenafine and 5% Melaleuca alternifolia (tea tree) oil in cream*. Trop Med Int Health 1999; 4: 284-287.
27. Cox, S., Mann, C., Markham, J., Gustafson, J., Warrington, J., Wyllie, G. *Determining the antimicrobial actions of tea tree oil*. Molecules 2001; 6: 87-91.
28. Carson, C.F., Riley, T.V. *Safety, efficacy and provenance of tea tree (Melaleuca alternifolia) oil*. Contact Dermatitis 2001; 45: 65-67.
29. World Health Organization. *Bulbus Allii Sativi*. WHO monographs on selected medicinal plants. WHO Graphics, Geneva 1999; 16-32.
30. Ankri, S., Mirelman, D. *Antimicrobial properties of allicin from garlic*. Microbes Infect 1999; 1: 125-129.
31. De González, M., Mendoza, M., De Albornoz, M., Apitz-Castro, R. *Efectos del ajoeno sobre dermatofitos, Candida albicans y Malassezia furfur*. Rev Iberoam Micol 1998; 15: 277-281.
32. San-Blas, G., Urbina, J.A., Marchan, E., Contreras, L.M., Sorais, F., San-Blas, F. *Inhibition of Paracoccidioides brasiliensis by ajoene is associated with blockade of phosphatidylcholine biosynthesis*. Microbiology 1997; 143: 1583-1586.
33. Naganawa, R., Iwata, N., Ishikawa, K., Fukuda, H., Fujino, T., Suzuki, A. *Inhibition of microbial growth by ajoene, a sulfur-containing compound derived from garlic*. Appl Environ Microbiol 1996; 62: 4238-4242.
34. Ledezma, E., Marcano, K., Jorquera, A. y cols. *Efficacy of ajoene in the treatment of tinea pedis: A double-blind and comparative study with terbinafine*. J Am Acad Dermatol 2000; 43: 829-832.
35. World Health Organization. *Folium Eucalypti*. WHO monographs on selected medicinal plants. WHO Graphics, Geneva 2002; 106-113.
36. World Health Organization. *Herba Thymi*. WHO monographs on selected medicinal plants. WHO Graphics, Geneva 1999; 259-266.
37. De Lucca, A.J., Walsh, T.J. *Antifungal peptides: Novel therapeutic compounds against emerging pathogens*. Antimicrob Agents Chemother 1999; 43: 1-11.
38. Hancock, R.E., Chapple, D.S. *Peptide antibiotics*. Antimicrob Agents Chemother 1999; 43: 1317-1323.
39. De Lucca, A., Walsh, T. *Antifungal peptides: Origin, activity, and therapeutic potential*. Rev Iberoam Micol 2000; 17: 116-120.
40. Selitrennikoff, C.P. *Antifungal proteins*. Appl Environ Microbiol 2001; 67: 2883-2894.
41. Stevens, D.A., Calderon, L., Martínez, M., Clemons, K.V., Wilson, S.J., Selitrennikoff, C.P. *Zeamatin, clotrimazole and nikkomycin Z in therapy of a Candida vaginitis model*. J Antimicrob Chemother 2002; 50: 361-364.
42. Guyot, M. *Intricate aspects of sponge chemistry*. Zoosystema 2000; 22: 419-431.
43. Faulkner, D.J. *Marine pharmacology*. Antonie Van Leeuwenhoek 2000; 77: 135-145.
44. Proksch, P., Edrada, R.A., Ebel, R. *Drugs from the seas – Current status and microbiological implications*. Appl Microbiol Biotechnol 2002; 59: 125-134.
45. Blunt, J.W., Copp, B.R., Munro, M.H., Northcote, P.T., Prinsep, M.R. *Marine natural products*. Nat Prod Rep 2003; 20: 1-48.
46. Bakus, G., Green, G. *Toxicity in sponges and holothurians: A geographic pattern*. Science 1974; 185: 951-953.
47. Tsoukatou, M., Hellio, C., Vagias, C., Harvala, C., Roussis, V. *Chemical defense and antifouling activity of three Mediterranean sponges of the genus Ircinia*. Z Naturforsch 2002; 57: 161-171.

48. Mayer, A.M., Hamann, M.T. *Marine pharmacology in 1999: Compounds with antibacterial, anticoagulant, antifungal, antihelminthic, anti-inflammatory, antiplatelet, antiprotozoal and antiviral activities affecting the cardiovascular, endocrine, immune and nervous systems, and other miscellaneous mechanisms of action.* Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol 2002; 132: 315-339.
49. Nicholas, G.M., Hong, T.W., Molinski, T.F., Lerch, M.L., Cancilla, M.T., Lebrilla, C.B. *Oceanapiside, an antifungal bis-alpha, omega-amino alcohol glycoside from the marine sponge Oceanapia phillipensis.* J Nat Prod 1999; 62: 1678-1681.
50. Tsukamoto, S., Matsunaga, S., Fusetani, N., Van Soest, R.W. *Acanthosterol sulfates A-J: Ten new antifungal steroidal sulfates from a marine sponge Acanthodendrilla spp.* J Nat Prod 1998; 61: 1374-1378.
51. Pettit, R.K., McAllister, S.C., Pettit, G.R., Herald, C.L., Johnson, J.M., Cichacz, Z.A. *A broad-spectrum antifungal from the marine sponge Hyrtios erecta.* Int J Antimicrob Agents 1997; 9: 147-152.
52. Ovechkina, Y.Y., Pettit, R.K., Cichacz, Z.A., Pettit, G.R., Oakley, B.R. *Unusual antimicrotubule activity of the antifungal agent spongistatin 1.* Antimicrob Agents Chemother 1999; 43: 1993-1999.
53. Andra, J., Berninghausen, O., Leippe, M. *Cecropins, antibacterial peptides from insects and mammals, are potently fungicidal against Candida albicans.* Med Microbiol Immunol 2001; 189:169-173.
54. De Lucca, A., Bland, J., Jacks, T., Grimm, C., Cleveland, T., Walsh, T. *Fungicidal activity of cecropin A.* Antimicrob Agents Chemother 1997; 41: 481-483.
55. Michaut, L., Fehlbaum, P., Moniatte, M., Van Dorsselaer, A., Reichhart, J.M., Bulet, P. *Determination of the disulfide array of the first inducible antifungal peptide from insects: Drosomycin from Drosophila melanogaster.* FEBS Lett 1996; 395: 6-10.
56. Vicente, M.F., Basilio, A., Cabello, A., Pelaez, F. *Microbial natural products as a source of antifungals.* Clin Microbiol Infect 2003; 9: 15-32.
57. Li, R.K., Rinaldi, M.G. *In vitro antifungal activity of nikkomycin Z in combination with fluconazole or itraconazole.* Antimicrob Agents Chemother 1999; 43: 1401-1405.
58. Brizuela, M., García, L., Pérez, L., Mansur, M. *Basidiomicetos: Nueva fuente de metabolitos secundarios.* Rev Iberoam Micol 1998; 15: 69-74.
59. Debono, M., Gordee, R.S. *Antibiotics that inhibit fungal cell wall development.* Annu Rev Microbiol 1994; 48: 471-497.
60. Barrett, D. *From natural products to clinically useful antifungals.* Biochim Biophys Acta 2002; 1587: 224-233.
61. Roling, E.E., Klepser, M.E., Wasson, A., Lewis, R.E., Ernst, E.J., Pfaller, M.A. *Antifungal activities of fluconazole, caspofungin (MK0991), and anidulafungin (LY 303366) alone and in combination against Candida spp. and Cryptococcus neoformans via time-kill methods.* Diagn Microbiol Infect Dis 2002; 43: 13-17.
62. Denning, D.W. *Echinocandin antifungal drugs.* Lancet 2003; 362: 1142-1151.