

Roser Vila
Salvador Cañigüeral

Unidad de Farmacología y Farmacognosia. Facultad de Farmacia. Universitat de Barcelona (España).



FIGURA 1. *Melaleuca alternifolia*. Foto: Martin Wall.

El aceite esencial de *Melaleuca alternifolia* en el tratamiento de la vulvovaginitis

Abstract

The tea tree oil is the essential oil obtained from the leaves and twinglets of *Melaleuca alternifolia*. Its major constituent is terpinen-4-ol. This compound is considered the main responsible, together with other constituents, such as α -terpinene, γ -terpinene and α -terpineol, of the antibacterial, antifungal, antiprotozoary against trichomonas, antiinflammatory and antioxidant activities of the oil. It has well established traditional and folk uses in Australia, especially as antiseptic, and the preclinical results and several clinical studies and observations, endorse the clinical external use of tea tree oil for the treatment of vulvovaginitis, mainly candidiasic ones, in addition to several infectious skin pathologies, such as acne, tinea pedis, furunculosis and onychomycosis.

Key words

Tea tree, *Melaleuca alternifolia*, terpinen-4-ol, antibacterial, antifungal, *Candida*, antiinflammatory, antioxidant, vulvovaginitis.

Resumen

El aceite esencial del árbol del té, obtenido de las hojas y ramas tiernas de *Melaleuca alternifolia*, se caracteriza por su riqueza en terpinen-4-ol. Este compuesto se considera el principal responsable, junto con otros constituyentes como α -terpineno, γ -terpineno y α -terpineol, de las acciones antibacterianas, antifúngicas, antiprotozoaria frente a tricomonas, antiinflamatoria y antioxidante del aceite esencial. Con un arraigado uso tradicional y popular en Australia, especialmente como antiséptico, los resultados preclínicos mencionados y los obtenidos en diversos estudios clínicos, avalan la utilización clínica del aceite esencial del árbol del té, por vía tópica, en el tratamiento de la vulvovaginitis, especialmente candidiásicas, además de en diversas afecciones dérmicas con un componente infeccioso, como acné, *tinea pedis*, forunculosis y onicomicosis.

Palabras clave

Árbol del té, *Melaleuca alternifolia*, terpinen-4-ol, antibacteriano, antifúngico, *Candida*, antiinflamatorio, antioxidante, vulvovaginitis.



Introducción

El árbol del té australiano (*Melaleuca alternifolia* (Maiden et Betche) Cheel) es un árbol utilizado desde hace milenios por los aborígenes australianos con finalidad medicinal. Actualmente, se utiliza su aceite esencial, que destaca por sus propiedades antibacterianas y antifúngicas, si bien también tiene propiedades antivirales, antiprotozoarias y antiinflamatorias, entre otras.

Su utilización clínica deriva principalmente de su actividad antibacteriana y antifúngica, especialmente frente a *Candida albicans*. Se utiliza por vía tópica en el tratamiento de afecciones infecciosas como acné, *tinea pedis*, furunculosis, onicomicosis y vulvovaginitis.

La vulvovaginitis es una afectación de la vulva y la vagina que se caracteriza por la aparición de flujo vaginal, secreción o leucorrea anómala que provoca irritación vaginal o vulvar y cursa con síntomas como eritema, inflamación local, prurito local y ocasionalmente alteraciones urinarias. Constituye una de las situaciones por las que la mujer consulta al médico con mayor frecuencia. Si bien algunas vulvovaginitis pueden ser de origen alérgico o traumático, o estar causadas por irritación química o por deficiencia estrogénica, la mayoría de ellas tienen una etiología infecciosa. La vulvovaginitis infecciosa puede estar causada por tricomonas, gardnerella, clamidias, micoplasmas, virus y hongos, especialmente *Candida* sp., mayoritariamente *C. albicans* (80-90% de los casos), pero también *C. glabrata* (5-15%), *C. tropicalis*, *C. pseudotropicalis* y *C. krusei* (1-3). La vulvovaginitis candidiásica se considera una de las más frecuentes y en Europa la micosis constituye la primera causa de vulvovaginitis (3). Se calcula que en los EUA aproximadamente un 75% de las mujeres padecen esta patología a lo largo de su vida reproductiva; además, un 40-50% de éstas presentan episodios recurrentes y un 5-8% experimentan infecciones crónicas por *Candida* (4).

En este contexto, el aceite esencial del árbol del té constituye un agente de indudable utilidad en el tratamiento de esta afección. Como se explicará más adelante, no solo presenta actividad antifúngica sobre *C. albicans* y *C. glabrata*, sino que tiene también actividad sobre bacterias relacionadas con la vaginosis bacteriana, así como sobre protozoarios como *Trichomonas vaginalis*. Adicionalmente, ha demostrado actividad antiinflamatoria tópica, que

puede coadyuvar también en la regresión de la vulvovaginitis.

El aceite esencial del árbol del té

El árbol del té australiano, o simplemente árbol del té, es la especie *Melaleuca alternifolia* (Maiden et Betche) Cheel, de la familia de las Mirtáceas. Se trata de un árbol que no supera los 6 m de altura, con las hojas estrechas, dispuestas en forma alterna, flores blancas en ramilletes, con estambres reunidos en la base en 5 grupos. Su tronco se caracteriza por desprender ritidomas papiráceos. Se trata de una planta originaria de Australia, donde se cultiva para la obtención del aceite esencial (5).

El árbol del té (*Melaleuca alternifolia*) no debe confundirse con el té (*Camellia sinensis* Kuntze), la planta cuyas hojas (té verde y té negro) se consumen en forma de infusión por su contenido en cafeína.

El aceite esencial del árbol del té (AAT) o *Melaleuca alternifoliae aetheroleum*, conocido también como aceite esencial de melaleuca, es un líquido incoloro a amarillo pálido que se obtiene de las hojas y ramas tiernas por destilación en corriente de vapor de agua (5, 6).

Los aceites esenciales son mezclas de compuestos orgánicos volátiles que se obtienen, generalmente por destilación, a partir de materias vegetales. En el caso del aceite esencial del árbol del té, está constituido por aproximadamente un centenar de componentes, de los cuales aproximadamente unos diez suman el 90 % del aceite esencial. Los principales componentes y sus rangos de concentración aceptables de acuerdo con la norma ISO correspondiente (6) se resumen en la TABLA 1 y en la FIGURA 2. El componente mayoritario es el terpinen-4-ol, alcohol monoterpénico cuyo porcentaje debe superar el 30% y suele situarse alrededor del 40%, aunque puede alcanzar el 48%. Le siguen γ -terpineno y α -terpineno. Para el 1,8-cineol se exige un máximo del 15%, sin embargo generalmente se prefieren aquellos AATs con menor contenido en este componente (6, 7).

Acciones farmacológicas y mecanismos

De todas las propiedades atribuidas al aceite esencial de *Melaleuca alternifolia* (AAT, aceite esencial del árbol del té), su actividad antimicrobiana ha sido la mejor estudiada (8, 9).

Los aborígenes Bundjalung, del norte de Nueva Gales del Sur (Australia), probablemente ya aprovecha-

ron esta propiedad cuando usaban las hojas trituradas del árbol del té australiano para el tratamiento de tos y resfriados, en forma de inhalaciones, o para curar heridas, colocándolas sobre las mismas. La infusión de las hojas se utilizaba para tratar el dolor de garganta y diversas afecciones dérmicas ⁽¹⁰⁾. La utilización del aceite esencial, en cambio, no se popularizó hasta el primer tercio del siglo pasado, tras las primeras publicaciones que describieron su actividad antimicrobiana ⁽⁹⁾.

Actualmente, se conoce el amplio espectro de la actividad del AAT, que no solo presenta actividad antibacteriana y antifúngica, sino también antiviral

y antiprotozoaria. Adicionalmente, se han descrito actividades antiinflamatoria y antioxidante.

En cuanto a los compuestos responsables de las actividades antibacteriana y antifúngica se considera que el terpinen-4-ol y el α -terpineol ejercen una contribución sustancial a las mismas. Sin embargo, otros componentes del aceite esencial, como α -pineno, β -pineno y linalol, aun estando en proporciones menores, pueden contribuir a la actividad antimicrobiana. Por el momento no se han descrito claramente la existencia de fenómenos de sinergia entre los constituyentes del aceite esencial ⁽⁹⁾.

Componente	%
Terpinen-4-ol	≥ 30
γ -Terpineno	10-28
α -Terpineno	5-13
1,8-Cineol (eucaliptol)	≤ 15
Terpinoleno	1,5-5
<i>p</i> -Cimeno	0,5-12
α -Pineno	1-6

Componente	%
α -Terpineol	1,5-8
Aromadendreno	Trazas-7
δ -Cadineno	Trazas-8
Limoneno	0,5-4
Sabineno	Trazas-3.5
Globulol	Trazas-3
Viridiflorol	Trazas-1,5

TABLA 1. Composición del aceite esencial de *Melaleuca alternifolia*: rangos (%) aceptables para los principales componentes según la norma ISO 4730 ⁽⁶⁾.

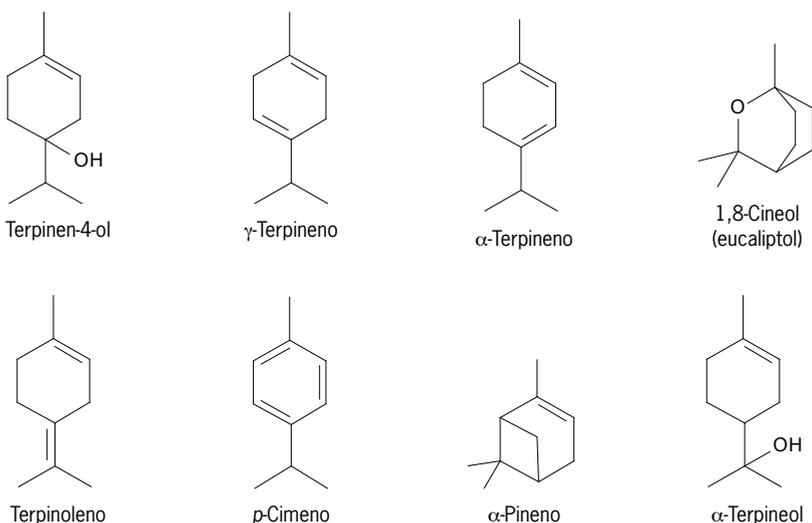


FIGURA 2. Principales componentes del aceite esencial de *Melaleuca alternifolia*.

Actividad antibacteriana

Se han realizado numerosos estudios sobre la actividad antibacteriana del AAT, especialmente a partir de 1990, El AAT se ha ensayado sobre un amplio espectro de bacterias. Para la mayor parte de ellas, la concentración mínima inhibitoria (MIC) es inferior o igual al 1% (v/v) (TABLA 2); MCs superiores al 2% se han descrito solamente para organismos como estafilococos y micrococcos simbioses (comensales) dérmicos, *Enterococcus faecalis*, y *Pseudomonas aeruginosa*. El AAT actúa mayoritariamente como bactericida, aunque puede actuar como bacteriostático a concentraciones bajas ^(9, 11, 12).

Adicionalmente, el AAT ha resultado ser activo frente a algunas bacterias resistentes a antibióticos, en particular frente a *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA) y en algunos casos también a mupirocina, con MICs del 0,25% al 0,31%, y concentraciones bactericidas mínimas (MBCs) del 0,5% al 0,625% ⁽¹³⁾.

Por otra parte, se ha demostrado también que el AAT en aerosol puede inhibir el crecimiento de bacterias como *Mycobacterium avium* ⁽¹⁴⁾, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pyogenes*, y *Streptococcus pneumoniae* ⁽¹⁵⁾.

Finalmente, es interesante señalar que Hammer et al. ⁽¹⁶⁾ describieron que diversos microorganismos asociados a vaginosis bacteriana (*Bacteroides* sp., *Prevotella* sp., *Fusobacterium* sp., *Gardnerella vaginalis*, etc.) son más susceptibles a la acción del AAT que los lactobacilos simbióticos comensales. Ello sugiere que el uso del AAT, por su selectividad, puede tener ventajas clínicas en el tratamiento de vaginosis bacterianas.

Por lo que se refiere al mecanismo de la acción antibacteriana, éste se conoce sólo parcialmente. La actividad antibacteriana del AAT se ha relacionado principalmente con su capacidad de interactuar con la membrana bacteriana y perturbar su integridad y sus funciones vitales, que daría lugar a la pérdida de material intracelular, la incapacidad de mantener la homeostasis y la inhibición de la respiración, observados tras el tratamiento con AAT o sus componentes en diversas especies bacterianas ⁽⁹⁾. Sin embargo, las diferencias en susceptibilidad de bacterias en diferentes fases de crecimiento, sugiere que, además de la membrana bacteriana, otras dianas pueden estar involucradas en la actividad del AAT.

Actividad antifúngica

Los primeros datos de la acción antifúngica del AAT se refieren principalmente a su actividad sobre *Candida albicans*. Actualmente, sin embargo, se conoce que el AAT es activo frente a un conjunto de levaduras, dermatofitos y otros hongos filamentosos ⁽¹⁷⁻²³⁾ (TABLA 3). Las MICs se sitúan generalmente entre 0,03 y 0,5%, y las concentraciones fungicidas se encuentran entre 0,12 y 2%. Por su susceptibilidad, destacan *Candida albicans* y otras *Candida* sp. (*C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*), con concentraciones fungicidas mínimas (MFCs) situadas entre

MICs ≤1% (v/v)

<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>Actinomyces viscosus</i>
<i>Actinomyces</i> spp.
<i>Bacillus cereus</i>
<i>Bacteroides</i> spp.
<i>E. faecium</i> (resistente a vancomicina)
<i>Fusobacterium nucleatum</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Micrococcus luteus</i>
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>
<i>Porphyromonas endodontalis</i>
<i>P. gingivalis</i>
<i>Prevotella</i> spp.
<i>Prevotella intermedia</i>
<i>Propionibacterium acnes</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (resistente a meticilina)
<i>Staphylococcus hominis</i>
<i>Veillonella</i> spp.

Al menos algunas MICs >1% (v/v)

<i>Corynebacterium</i> sp.
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Lactobacillus</i> spp.
<i>Proteus vulgaris</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i>

TABLA 2. Susceptibilidad bacteriana al aceite esencial del árbol del té australiano (AAT). Especies bacterianas clasificadas según la concentración mínima inhibitoria (MIC) de AAT.



0,12 y 1%, mientras que en el extremo opuesto, por su baja susceptibilidad, sobresale *Aspergillus niger*, con MFCs que entre 2 y 8%. Los vapores del AAT también han demostrado inhibir el crecimiento fúngico y afectar la esporulación^(9, 24).

Cabe señalar que la potencia anticandidiásica del AAT se ha confirmado en otros trabajos^(25, 26) frente a numerosos cultivos procedentes de aislados clínicos de diversas especies de *Candida*, especialmente *C. albicans*, incluidos numerosos aislados vaginales. En relación con estos últimos, es destacable que el AAT presenta actividades similares para cepas resistentes a fluconazol y para cepas susceptibles a este antifúngico⁽²⁵⁾. Se ha demostrado, además, que dicha actividad anticandidiásica se mantiene en preparados tópicos a base de AAT de aplicación intravaginal, que dieron MICs y MFCs comparables a las del AAT no formulado⁽²⁶⁾.

Alternaria spp.

Aspergillus flavus

A. fumigatus

A. niger

Blastoschizomyces capitatus

Candida albicans

C. glabrata

C. parapsilosis

C. tropicalis

Cladosporium spp.

Cryptococcus neoformans

Epidermophyton floccosum

Fusarium spp.

Malassezia furfur

M. sympodialis

Microsporium canis

M. gypseum

Penicillium spp.

Rhodotorula rubra

Saccharomyces cerevisiae

Trichophyton mentagrophytes

T. rubrum

T. tonsurans

Trichosporon spp.

TABLA 3. Especies fúngicas susceptibles al aceite esencial del árbol del té australiano.

Los estudios relativos al mecanismo de acción antifúngica del AAT se han desarrollado casi exclusivamente sobre *C. albicans*. Al igual que en el caso de las bacterias, el AAT altera o daña el funcionamiento de las membranas fúngicas. Así, se ha demostrado que el AAT modifica la permeabilidad celular de *C. albicans* (también la de *Candida glabrata*), con pérdida de material celular, y aumenta la fluidez de la membrana⁽²⁷⁾. El AAT es capaz también de inhibir la respiración en *C. albicans* de forma dosis dependiente⁽²⁸⁾. Se ha sugerido que la ATPasa de la membrana plasmática juega un papel importante en la protección de la célula fúngica frente al AAT, ya que su inhibición aumenta la susceptibilidad fúngica a la acción de dicho aceite esencial⁽²⁷⁾. Finalmente, cabe señalar que el AAT inhibe la formación de tubos germinales, o la conversión miceliar, en *C. albicans*^(19, 29).

Por el momento, no se ha estudiado de forma sistemática la posibilidad de inducción de resistencia al AAT *in vitro* en bacterias y hongos. No se ha descrito resistencia clínica al AAT, a pesar de su amplio uso en Australia desde la década de 1920. Se ha observado cierta disminución de susceptibilidad para *S. aureus* por exposición al AAT. Sin embargo, estos cambios de susceptibilidad no se consideran evidencia suficiente de resistencia. Por lo que se refiere a *C. albicans*, un intento de inducir resistencia *in vitro* en muestras fúngicas aisladas de clínica, no dio resultados en tal sentido. Finalmente es interesante señalar que la resistencia a antibióticos convencionales no parece influenciar la susceptibilidad al AAT⁽⁹⁾.

Actividad antiviral

La actividad antiviral del AAT se demostró primeramente sobre el virus del mosaico del tabaco. Posteriormente, se estudió su actividad sobre el virus del Herpes simplex (HSV), demostrándose que el AAT es capaz de disminuir los títulos de HSV-1 en un 98,2% y del HSV-2 en un 93,0% a concentraciones del 0,003%, y que inhibe la formación de placas en un 50% a concentraciones del 0,0009% (HSV-1) y 0,0008% (HSV-2)⁽³⁰⁾. El AAT ejerce esa actividad principalmente sobre virus libres (antes de infectar la célula). Aunque el número de virus ensayado hasta el momento es muy limitado, los resultados sugieren que el AAT puede actuar tanto sobre virus encapsulados como no encapsulados⁽⁹⁾.

Actividad antiinflamatoria

El AAT ha demostrado actividad antiinflamatoria tópica en ratón, especialmente en modelos de inflamación inducida por histamina, siendo capaz de modular el edema asociado a una respuesta de hipersensibilidad por contacto. En humanos, también se ha visto que el AAT disminuye el volumen de las pápulas inducidas por histamina. Esta respuesta sería debida al terpinen-4-ol, pero no al 1,8-cineol y el α -terpineol. Esta actividad antiinflamatoria explicaría los efectos antipruriginosos observados en estudios clínicos, en pacientes con acné y con vulvovaginitis, por ejemplo.

In vitro, el terpinen-4-ol ha demostrado ser capaz de inhibir la producción de diversos mediadores proinflamatorios (TNF- α , IL-1 β , IL-8, IL-10, prostaglandina E2) inducidos por lipopolisacáridos en monocitos ⁽⁹⁾.

Otras actividades

El AAT ha demostrado actividad antiprotozoaria sobre *Leishmania major* y *Trypanosoma brucei* (ED₅₀ 403 μ g/ml y 0,5 μ g/ml, respectivamente), con una importante contribución del terpinen-4-ol ⁽³¹⁾. Por otra parte, el AAT ha demostrado actividad sobre *Trichomonas vaginalis* (muerte de todas las células a 300 μ g/ml), que ha despertado el interés sobre su posible utilidad en el tratamiento de infecciones por este protozoario. ^(9, 32)

El AAT ha demostrado actividad antioxidante en dos ensayos *in vitro* (radical DPPH y conversión de hexanal a ácido hexanoico). Los principales componentes responsables de dicha actividad fueron identificados como α -terpineno, α -terpinoleno y α -terpineno (de mayor a menor actividad antioxidante) ⁽³³⁾. El terpinen-4-ol y el α -terpineol, por su parte, son capaces de inhibir la producción de superóxido en monocitos estimulados, pero no en neutrófilos.

Seguridad

En una reciente revisión, Hammer *et al.* ⁽⁷⁾ indican que los datos disponibles sobre la seguridad y la toxicidad del AAT son limitados. Las evidencias derivadas del uso tradicional durante casi 80 años sugieren que la utilización por vía tópica del AAT es relativamente segura, que los eventos adversos son menores, autolimitados y ocasionales. Los datos de toxicidad indican que el AAT puede dar efectos tóxicos si se ingiere a altas dosis y que puede dar lugar a irritaciones dérmicas a altas concentraciones. Las reacciones alérgicas al AAT se dan solamente



FIGURA 3. *Melaleuca alternifolia*. Foto: Martin Wall.

en individuos sensibilizados y pueden ser debidos a diversos productos de oxidación que se formarían por exposición del aceite esencial a la luz y/o el aire. De todas formas, se recomienda no utilizar productos a base de AAT en personas con alergia conocida al mismo o a plantas de la familia de las Mirtáceas ⁽⁵⁾.

Las reacciones adversas pueden minimizarse si se evita la ingestión del aceite esencial, si por vía tópica se utiliza solamente aceite esencial diluido y si se emplea solamente aceite esencial que haya sido correctamente almacenado y conservado.

Los datos correspondientes a los componentes individuales del aceite esencial sugieren que el AAT podría ser tóxico para el desarrollo si se ingiere a altas dosis. Sin embargo, el AAT y sus componentes no son genotóxicos.

Datos clínicos

Tradicionalmente, el AAT ha sido utilizado como anti-séptico y desinfectante para el tratamiento de heridas y, popularmente, también para el tratamiento sintomático de quemaduras, colitis, tos y resfriados, gingivitis, estomatitis, nasofaringitis, sinusitis, etc. ⁽⁵⁾.

Los resultados preclínicos sobre las actividades antibacteriana, antifúngica, antiprotozoaria y anti-



Población del estudio	Tipo de estudio	Tratamientos (n° pacientes evaluables)	Resultados	Reacciones adversas	Ref.
124 pacientes con acné leve a moderado	EAC ^a , investigador ciego ^b	Gel de AAT al 5% (58) Gel de peróxido de benzoilo (PB) al 5% (61) Duración: 3 meses	Ambos redujeron de forma significativa las lesiones inflamadas ($P<0,001$) pero el PB mejor que AAT ($P<0,05$). PB mejor en la reducción de piel grasa ($P<0,02$), prurito ($P<0,05$) y sequedad ($P<0,001$) con AAT. Tratamientos equivalentes para las lesiones no inflamadas y eritema.	27 (44%) en el grupo AAT, 50 (79%) en el grupo PB (sequedad, escozor, quemazón, enrojecimiento). Significativamente ($P<0,001$), menos eventos en el grupo AAT.	17
18 pacientes con herpes labial recurrente (úlceras labial)	EAC, investigador ciego ^b	Gel de AAT al 6% (9) Gel placebo (9) 5 veces/día	Tiempo medio de reepitelización de 9 días para AAT frente a 12,5 días para placebo (sin significación).	1 en el grupo AAT (evento no indicado)	34
126 pacientes con caspa leve a moderada.	EAC, investigador ciego ^b	Champú con 5% de AAT (63) Champú placebo (62) Diariamente durante 4 semanas	Valoración de la lesión global del cuero cabelludo significativamente mejorada en el grupo AAT (41,2%) comparado con placebo (11,2%) ($P<0,001$)	3 (5%) en el grupo AAT, 8 (13%) en el grupo placebo (leve quemazón, escozor, picor)	35
30 pacientes hospitalizados colonizados o infectados con MRSA ^d	Estudio piloto aleatorizado y controlado	Ungüento nasal con 4% de AAT + gel de baño con 5% de AAT (15), Ungüento nasal con 2% de mupirocina + gel de baño de triclosán (15) Frecuencia no descrita, mínimo de 3 días	Grupo AAT: 33% limpios, 20% crónico, 47% incompleto; tratamiento de rutina: 13% limpios, 53% crónicos, 33% incompleto (diferencias no significativas).	Con el unguento nasal de AAT (n° no indicado), leve inflamación de la mucosa nasal a quemazón aguda.	36
236 pacientes hospitalizados colonizados con MRSA	EAC	Crema de AAT al 10% + gel de baño con 5% de AAT (110) Ungüento nasal con 2% de mupirocina + gel de baño de triclosán al 4% + crema al 1% de sulfadiazina de plata (114) Una vez al día durante 5 días	Para AAT, 41% limpios; para el tratamiento de rutina, 49% limpios. Los regímenes de tratamiento no difirieron de forma estadísticamente significativa ($P=0,0286$). La mupirocina resultó significativamente mejor que el AAT en la limpieza del transporte nasal ($P<0,0001$).	Ninguna.	37
117 pacientes con cultivo positivo para onicomosis.	EAC, doble ciego	AAT 100% (64) Clotrimazol 1% (53) 2 veces/día durante 6 meses	Resolución total o parcial para el 60% de los pacientes del grupo AAT y 61% de los del grupo clotrimazol tras 6 meses de tratamiento (no significativo; $P>0,05$)	5 (7,8%) en el grupo AAT, 3 (5,7%) en el grupo clotrimazol (eritema, irritación, edema)	38



Población del estudio	Tipo de estudio	Tratamientos (n° pacientes evaluables)	Resultados	Reacciones adversas	Ref.
60 pacientes ambulatorios con diagnóstico clínico de onicomicosis.	EAC, doble ciego	Crema con 2% de clorhidrato de butenafina y 5% de AAT (40) Crema con 5% de AAT (20) 3 veces/día durante 8 semanas	Curación en el 80% del grupo butenafina/AAT y 0% del grupo AAT ($P<0,0001$)	4 (10%) en el grupo butenafina/AAT (leve inflamación)	39
13 pacientes con SIDA.	Serie de casos	Solución oral de melaleuca (15 ml) (12) 4 veces/día durante 2-4 semanas	Respuesta clínica del 67% tras 4 semanas (curación en 2 pacientes, mejora en 6 pacientes, no respuesta en 4 pacientes, 1 empeoramiento).	Ninguna.	40
27 pacientes con SIDA y candidiasis oral refractaria a fluconazol.	Ensayo clínico abierto	Solución oral de melaleuca (15 ml) (12). Solución oral de melaleuca sin alcohol (5 ml) ^c (13). 4 veces/día durante 2-4 semanas.	Respuesta micológica y clínica en el 58% (solución con alcohol) y el 54% (solución sin alcohol) de los pacientes tras 4 semanas	8 (66,7%) en el grupo solución con alcohol, 2 (15,4%) en el grupo solución sin alcohol (quemazón leve a moderada).	41
121 pacientes con diagnóstico clínico de tinea pedis	EAC, doble ciego	AAT al 10% en sorbolene (37) Tolnaftato al 1% (33) Placebo (sorbolene) (34) 2 veces/día durante 4 semanas	Curación micológica y mejora clínica en el 46% (tolnaftato), 22% (AAT) y 9% (placebo) de los pacientes; tol-naftato significativamente mejor que el placebo ($P=0,003$) pero no que AAT ($P=0,59$); AAT no diferente de placebo ($P=0,3$).	Ninguna.	42
137 pacientes con cultivo positivo de tinea pedis	EAC, doble ciego	AAT al 25% (36) AAT al 50% (38) Placebo (46) 2 veces/día durante 4 semanas	Curación efectiva en 48% (AAT 25%), 50% (AAT 50%) y 13% (placebo) de los pacientes. AAT significativamente mejor que placebo ($P<0,0005$)	1 (2,8%) en el grupo AAT al 25%, 3 (7,9%) en el grupo AAT al 50% (dermatitis moderada a severa).	43

TABLA 4. Resumen de los estudios clínicos realizados con aceite esencial de árbol del té (AAT) en diversas afecciones infecciosas no ginecológicas (Adaptada de Carson et al. ⁽⁹⁾).

^a EAC: ensayo aleatorizado y controlado.

^b El olor distintivo de AAT fue indicado para proteger la seguridad de los pacientes.

^c La solución sin alcohol era más concentrada, por lo que se utilizó un volumen menor.

^d MRSA *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina.



inflamatoria del AAT, descritos anteriormente, así como los obtenidos en diversos estudios clínicos, avalan la utilización clínica del AAT, por vía tópica, en el tratamiento de diversas afecciones dérmicas con un componente infeccioso, como acné, *tinea pedis*, forunculosis, bromhidrosis y onicomicosis, así como en el tratamiento de vulvovaginitis⁽⁵⁾. En la TABLA 4, adaptada de la reciente revisión de Carson *et al.*⁽⁹⁾, se resumen los estudios clínicos más recientes realizados con preparados a base de AAT en acné, *tinea pedis*, onicomicosis, herpes labial y otras afecciones infecciosas dérmicas.

Existen dos estudios no controlados, en el que se evaluó la eficacia del AAT en cervicitis y/o vaginitis. En uno de ellos⁽⁴⁴⁾, se registró la eficacia del tratamiento intravaginal con preparados a base de AAT en 130 mujeres aquejadas de cervicitis o vaginitis debidas a *Trichomonas vaginalis* o vaginitis por *Candida albicans*.

En el segundo estudio, 28 mujeres diagnosticadas de vaginitis candidiásica (*C. albicans*) fueron tratadas tópicamente con 200 mg/día de AAT durante 90 días. Se evaluaron 27 pacientes, ya que hubo una retirada por sensación de quemazón; las 27 pacientes restantes no mostraron signos de intolerancia vaginal al tratamiento. Tras 30 días de tratamiento, el 85% de las pacientes estaban libres de síntomas como leucorrea y prurito, y 21 pacientes estaban libres de *C. albicans*⁽⁴⁵⁾.

También se ha descrito un caso de tratamiento eficaz de vaginosis bacteriana con AAT⁽⁴⁶⁾.

El AAT se utiliza en formas de aplicación tópica: ungüentos, cremas, geles, champús o jabón líquido para higiene íntima. Éste último tipo de aplicación ha demostrado ser particularmente útil en caso de vulvovaginitis micóticas. Se observa una mejora sintomatológica en la mayoría de pacientes, especialmente en lo que se refiere al prurito y al eritema, con una buena tolerancia por parte de los mismos.

Dirección de contacto

Salvador Cañigüeral
Roser Vila
Unidad de Farmacología y Farmacognosia
Facultad de Farmacia
Universitat de Barcelona
Av. Diagonal, 643
E-08028 Barcelona (España).
s.canigüeral@ub.edu
r.vila@ub.edu

Nota de la editorial: Este artículo ha sido publicado previamente en *Ginecología y Obstetricia Clínica* 2006 7(1): 27-35.

Referencias bibliográficas

1. Pombo Munilla I, Ceamanos Montañés C, Castillo Córdoba G. Patología infecciosa del tracto genital femenino. *Medicine* 2002; 8(81): 4329-4339.
2. Owen MK, Clenney TL. Management of vaginitis. *Am Family Physician* 2004; 70(11): 2125-2132.
3. Barrenetxea Ziarrusta G. Vulvovaginitis candidiásica. *Rev Iberoam Micol* 2002; 19:22-24.
4. Wilson C. Recurrent vulvovaginitis candidiasis; an overview of traditional and alternative therapies. *Adv Nurse Pract* 2005; 13(5): 24-29
5. World Health Organisation. WHO monographs on selected medicinal plants. Vol. 2. Genève: World Health Organisation. 2001.
6. International Organisation for Standardisation. ISO 4730:2004. Oil of Melaleuca, terpinen-4-ol type (tea tree oil). International Organisation for Standardisation, Geneva, Switzerland. 2004.
7. Hammer KA, Carson CF, Riley TV, Nielsen JB. A review of the toxicity of Melaleuca alternifolia (tea tree) oil. *Food Chem Toxicol* 2006; 44: 616-625.
8. Carson CF, Riley TV, Cookson BD. Efficacy and safety of tea tree oil as a topical antimicrobial agent. *J Hosp Infect* 1998; 40: 175-178.
9. Carson CF, Hammer KA, Riley TV. Melaleuca alternifolia (tea tree) oil: a review of antimicrobial and other medicinal properties. *Clin Microbiol Rev* 2006; 19(1): 50-62.
10. Shemesh A, Mayo WL. Australian tea tree oil: a natural antiseptic and fungicidal agent. *Aust J Pharm* 1991; 72: 802-803.
11. Banes-Marshall L, Cawley P, Phillips CA. In vitro activity of Melaleuca alternifolia (tea tree) oil against bacterial and *Candida* spp. isolates from clinical specimens. *Br J Biomed Sci* 2001; 58: 139-145.
12. Hammer KA, Carson CF, Riley TV. Susceptibility of transient and commensal skin flora to the essential oil of Melaleuca alternifolia (tea tree oil). *Am J Infect Control* 1996; 24: 186-189.
13. Carson CF, Cookson BD, Farrelly HD, Riley TV. Susceptibility of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* to the essential oil of Melaleuca alternifolia. *J Antimicrob Chemother* 1995; 35: 421-424.
14. Maruzzella JC, Sicurella NA. Antibacterial activity of essential oil vapors. *J Am Pharm Assoc* 1960; 49:692-694.
15. Inouye S, Takizawa T, Yamaguchi H. Antibacterial activity of essential oils and their major constituents against respiratory tract pathogens by gaseous contact. *J Antimicrob Chemother* 2001; 47: 565-573.
16. Hammer KA, Riley TV. In vitro susceptibilities of lactobacilli and organisms associated with bacterial vaginosis to Mela-



leuca alternifolia (tea tree) oil. *Antimicrob. Agents Chemother* 1999; 43(1): 196-197.

17. Bassett IB, Pannowitz DL, Barnetson RS. A comparative study of tea-tree oil versus benzoylperoxide in the treatment of acne. *Med J Aust* 1990; 153: 455-458.

18. Christoph F, Kaulfers PM, Stahl-Biskup E. A comparative study of the in vitro antimicrobial activity of tea tree oils s.l. with special reference to the activity of α -triketones. *Planta Med* 2000; 66:556-560,

19. D'Auria FD, Laino L, Strippoli V, Tecca M, Salvatore G, Battinelli L, Mozzanti G. In vitro activity of tea tree oil against *Candida albicans* mycelial conversion and other pathogenic fungi. *J Chemother* 2001; 13: 377-383.

20. Griffin, SG, Markham JL Leach DN. An agar dilution method for the determination of the minimum inhibitory concentration of essential oils. *J Essent Oil Res* 2000; 12: 249-255.

21. Nenoff P, Hausteine U-F, Brandt W. Antifungal activity of the essential oil of *Melaleuca alternifolia* (tea tree oil) against pathogenic fungi in vitro. *Skin Pharmacol* 1996; 9: 388-394.

22. Rushton RT, Davis NW, Page JC, Durkin CA. The effect of tea tree oil extract on the growth of fungi. *Lower Extremity* 1997; 4: 113-116.

23. Southwell IA, Hayes AJ, Markham J, Leach DN. The search for optimally bioactive Australian tea tree oil. *Acta Hort* 1993; 344: 256-265.

24. Inouye S, Watanabe M, Nishiyama Y, Takeo K, Akao M, Yamaguchi H. Antisporulating and respiration-inhibitory effects of essential oils on filamentous fungi. *Mycoses* 1998; 41: 403-410,

25. Ergin A, Arıkan S. Comparison of microdilution and disc diffusion methods in assessing the in vitro activity of fluconazole and *Melaleuca alternifolia* (tea tree) oil against vaginal *Candida* isolates. *J Chemother.* 2002;14(5): 465-472.

26. Hammer KA, Carson, CF, Riley TV. In-vitro activity of essential oils, in particular *Melaleuca alternifolia* (tea tree) oil and tea tree oil products against *Candida* spp. *J Antimicrob Chemoter* 1998; 42: 591-595

27. Hammer KA, Carson CF, Riley TV. Antifungal effects of *Melaleuca alternifolia* (tea tree) oil and its components on *Candida albicans*, *Candida glabrata* and *Saccharomyces cerevisiae*. *J Antimicrob Chemother* 2004; 53: 1081-1085.

28. Cox SD, Mann CM, Markham JL, Bell HC, Gustafson JE, Warrington JR, Wylie SG. The mode of antimicrobial action of the essential oil of *Melaleuca alternifolia* (tea tree oil). *J Appl Microbiol* 2000; 88: 170-175.

29. Hammer KA, Carson CF, Riley TV. *Melaleuca alternifolia* (tea tree) oil inhibits germ tube formation by *Candida albicans*. *Med Mycol* 2000; 38: 355-362.

30. Schnitzler P, Schön K, Reichling J. Antiviral activity of Australian tea tree oil and eucalyptus oil against herpes simplex virus in cell culture. *Pharmazie* 2001; 56: 343-347.

31. Mikus J, Harkenthal M, Steverding D, Reichling J. In vitro effect of essential oils and isolated mono- and sesquiterpenes on *Leishmania major* and *Trypanosoma brucei*. *Planta Med* 2000; 66: 366-368.

32. Viollon C, Mandin D, Chaumont JP. Activités antagonistes, in vitro, de quelques huiles essentielles et de composés naturels volatils vis à vis de la croissance de *Trichomonas vaginalis*. *Fitoterapia* 1996; 67: 279-281.

33. Kim HJ, Chen F, Wu C, Wang X, Chung HY, Jin Z. Evaluation of antioxidant activity of Australian tea tree (*Melaleuca alternifolia*) oil and its components. *J Agricul Food Chem* 2004; 52: 2849-2854.

34. Carson CF, Ashton L, Dry L, Smith DW, Riley TW. *Melaleuca alternifolia* (tea tree) oil gel (6%) for the treatment of recurrent herpes labialis. *J Antimicrob Chemother* 2001; 48: 450-451.

35. Satchell AC, Saurajen A, Bell C, Barnetson RS. Treatment of dandruff with 5% tea tree oil shampoo. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47: 852-855.

36. Caelli M, Porteous J, Carson CF, Heller R, Riley TV. Tea tree oil as an alternative topical decolonization agent for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Hosp Infect* 2000; 46: 236-237.

37. Dryden MS, Dailly S, Crouch M. A randomized, controlled trial of tea tree topical preparations versus a standard topical regimen for the clearance of MRSA colonization. *J Hosp Infect* 2004; 56: 283-286.

38. Buck DS, Nidorf DM, Addino JG. Comparison of two topical preparations for the treatment of onychomycosis: *Melaleuca alternifolia* (tea tree) oil and clotrimazole. *J Fam Pract* 1994; 38: 601-605.

39. Syed TA, Qureshi ZA, Ali SM, Ahmad S, Ahmad SA. Treatment of toenail onychomycosis with 2% butenafine and 5% *Melaleuca alternifolia* (tea tree) oil in cream. *Trop Med Int Health* 1999; 4: 284-287.

40. Jandourek A, Vaishampayan JK, Vázquez JA. Efficacy of melaleuca oral solution for the treatment of fluconazole refractory oral candidiasis in AIDS patients. *AIDS* 1998; 12: 1033-1037.

41. Vázquez JA, Zawawi AA. Efficacy of alcohol-based and alcohol-free melaleuca oral solution for the treatment of fluconazole-refractory oropharyngeal candidiasis in patients with AIDS. *HIV Clin Trials* 2002; 3: 379-385.

42. Tong MM, Altman PM, Barnetson RS. Tea tree oil in the treatment of tinea pedis. *Aust J Dermatol* 1992; 33: 145-149.

43. Satchell AC, Saurajen A, Bell C, Barnetson RS. Treatment of interdigital tinea pedis with 25% and 50% tea tree oil solution: a randomized, placebo controlled, blinded study. *Australas J Dermatol* 2002; 43: 175-178.

44. Peña EF. *Melaleuca alternifolia* oil: its use for trichomonal vaginitis and other vaginal infections. *Obstet Gynecol* 1962; 19: 793-795.

45. Belaiche P. Letter to the editor. *Phytother Res* 1988; 2: 157.

46. Blakwell AL. Tea tree oil and anaerobic (bacterial) vaginosis. *Lancet* 1991; 337(8736): 300.