



universidad  
de león



**FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y AMBIENTALES**

**METABOLITOS SECUNDARIOS PRODUCIDOS POR  
PLANTAS CON PROPIEDADES ANTIMICROBIANAS**

**SECONDARY METABOLITES PRODUCED BY  
PLANTS WITH ANTIMICROBIAL PROPERTIES**

**Miguel Santamaría Cuevas**

Antonio Esteban Encina García

**GRADO EN BIOLOGÍA**

**Julio de 2023**

## ÍNDICE

<b>1.</b>	<b>INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>1</b>
<b>2.</b>	<b>MATERIALES Y MÉTODOS.....</b>	<b>2</b>
<b>3.</b>	<b>MECANISMOS DE ACTIVIDAD ANTIBACTERIANA Y RESISTENCIA A LOS ANTIBIÓTICOS .....</b>	<b>3</b>
3.1	MECANISMOS DE ACCIÓN DE LOS COMPUESTOS ANTIBACTERIANOS .....	3
3.1.1	<i>Antibióticos contra la síntesis de la pared celular.....</i>	<i>3</i>
3.1.2	<i>Antibióticos contra la síntesis proteica. ....</i>	<i>5</i>
3.1.3	<i>Antibióticos contra la síntesis de ácidos nucleicos. ....</i>	<i>5</i>
3.2	MECANISMOS DE RESISTENCIA A LOS ANTIBACTERIANOS .....	7
3.2.1	<i>Resistencia a través de la membrana. ....</i>	<i>7</i>
3.2.2	<i>Efflux pumps (EPs) .....</i>	<i>7</i>
3.2.3	<i>Modificaciones en las porinas.....</i>	<i>9</i>
3.2.4	<i>Inactivación del antibiótico. Destrucción o modificación del compuesto. ....</i>	<i>10</i>
3.2.5	<i>Modificación de la diana del antibiótico.....</i>	<i>11</i>
<b>4</b>	<b>COMPUESTOS VEGETALES CON ACTIVIDAD ANTIMICROBIANA .....</b>	<b>12</b>
4.1	ALCALOIDES .....	13
4.2	TERPENOIDES.....	17
4.3	COMPUESTOS FENÓLICOS.....	19
4.4	COMPUESTOS ORGANOSULFURADOS: ISOCIANATOS, GLUCOSINOLATOS Y OTROS	22
<b>5</b>	<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>25</b>
<b>6</b>	<b>REFERENCIAS .....</b>	<b>27</b>

## RESUMEN

La creciente resistencia de los microorganismos a los agentes antimicrobianos convencionales ha despertado el interés en la búsqueda de alternativas naturales y sostenibles para el control de infecciones. En esta revisión, se han recopilado estudios científicos relevantes sobre compuestos bioactivos derivados de plantas con actividad antimicrobiana. Se han examinado diversos taxones vegetales y se identificaron diferentes clases de compuestos, como alcaloides, terpenoides, compuestos fenólicos y compuestos organosulfurados, que han demostrado actividad antimicrobiana contra una amplia gama de microorganismos, incluyendo bacterias patógenas, hongos y virus. Se destacaron los mecanismos de acción de estos compuestos, que incluyen la interferencia con la síntesis de la pared celular bacteriana, la inhibición de la síntesis de proteínas y la inhibición de la síntesis de ácidos nucleicos, junto con la interacción con enzimas clave en los microorganismos. Es primordial destacar la importancia de continuar investigando en este campo y promover el desarrollo de nuevos productos antimicrobianos basados en compuestos procedentes de plantas. En conclusión, esta revisión bibliográfica proporciona una visión general de los compuestos producidos por plantas con propiedades antimicrobianas, resaltando su potencial como alternativas prometedoras a los agentes antimicrobianos convencionales. El estudio de estos compuestos abre nuevas vías en la búsqueda de soluciones sostenibles para el control de infecciones y representa un área de investigación en constante evolución.

## ABSTRACT

The increasing resistance of microorganisms to conventional antimicrobial agents has sparked interest in the search for natural and sustainable alternatives for infection control. In this review, relevant scientific studies on bioactive compounds derived from plants with antimicrobial activity were collected. Various plant species were examined, and different classes of compounds such as alkaloids, terpenoids, phenolic compounds and organosulfur compounds were identified. These compounds have demonstrated antimicrobial activity against a wide range of microorganisms, including pathogenic bacteria, fungi, and viruses. The mechanisms of action of these plant compounds were highlighted, including interference with bacterial cell wall synthesis, inhibition of protein synthesis and inhibition of nucleic acids synthesis, producing also interaction with key enzymes in microorganisms. The importance of further research in this field and the development of new antimicrobial products based on plant compounds was emphasized. In conclusion, this literature review provides an overview of plant compounds with antimicrobial properties, highlighting their potential as promising alternatives to conventional antimicrobial agents. The study of these compounds opens new avenues in the search for sustainable solutions for infection control and represents a continuously evolving area of research.

# 1. INTRODUCCIÓN

La resistencia a los antibióticos es un fenómeno que ocurre naturalmente y es intrínseco a la propia existencia de las bacterias. No obstante, con el paso del tiempo este fenómeno se ha acelerado activamente, principalmente gracias al uso excesivo y en muchos casos erróneo de los antibióticos convencionales, lo cual ha resultado en la aparición de bacterias resistentes a múltiples fármacos (Multidrug Resistant Bacteria MDR por sus siglas en inglés) (Reza *et al.*, 2019). A día de hoy, no podemos negar que el aumento continuado de la resistencia a los antimicrobianos es un problema que preocupa cada vez más a científicos, profesionales de la salud, y a la sociedad en general, llegando a ser catalogada por la OMS como una de las 10 mayores amenazas a la salud pública a las que se enfrenta la humanidad. Los antibióticos convencionales cada vez son más inefectivos, a medida que esta resistencia se propaga por todo el mundo, provocando infecciones más complicadas de curar y un aumento de la mortalidad (World Health Organization, 2021).

Las plantas están continuamente en contacto con bacterias, virus y hongos, con los que establecen interacciones tanto beneficiosas (por ejemplo, las plantas leguminosas con las bacterias rizobias) como perjudiciales, pues muchos de estos microorganismos son patógenos vegetales (González-Lamothe *et al.*, 2009). Para combatir a los patógenos, las plantas presentan múltiples tipos de mecanismos y estrategias defensivas, enfocándonos en este trabajo en aquellas relacionadas con los metabolitos especializados. Las plantas los presentan de manera habitual o bien los generan a raíz de la interacción con el patógeno, y los acumulan en respuesta a la enfermedad ocasionada.

Aclaremos el concepto de metabolito especializado. Se puede considerar la división de los compuestos orgánicos vegetales en dos grandes grupos. Por una parte, están los llamados ‘metabolitos primarios’, compuestos directamente relacionados con la fotosíntesis y la respiración celular, tales como glúcidos, lípidos, aminoácidos y ácidos nucleicos. Por la otra parte están los ‘metabolitos especializados’, referidos habitualmente bajo el nombre ‘metabolito secundario’. Aunque muchos de estos compuestos no son indispensables en el crecimiento y el metabolismo de las plantas, presentan funciones críticas entre las que están la defensa contra patógenos y herbívoros.

Los metabolitos especializados también actúan como compuestos señal atrayendo a polinizadores, al igual que protegen a la planta de las radiaciones UV y los ROS (Reactive Oxygen Species) (Chikezie *et al.*, 2015; Vuolo *et al.*, 2019). Por todo ello, en tiempos recientes se utiliza más la denominación de ‘metabolito especializado’. Recientemente, las estrategias para combatir la resistencia a los antimicrobianos seguidas en los últimos años se basan en la utilización de otras moléculas junto con los antibióticos convencionales inefectivos, las cuales otorguen de nuevo al antibiótico su actividad antibacteriana. En relación con dichas estrategias, cada vez es más relevante la utilización de compuestos procedentes de plantas con propiedades antibióticas, o con potencial antimicrobiano, aunque no sean antibióticos en sentido estricto; debido a que en la mayoría de los casos son recursos bastante asequibles y de fácil obtención. Esto ha llevado a poner el foco encima de los metabolitos especializados de las plantas, y a estudiar y comprender cómo actúan contra los patógenos. Los fitoquímicos han mostrado potencial actividad en múltiples estudios cuando los investigadores los han utilizado para actuar contra la resistencia bacteriana (Khameneh *et al.*, 2016; Fazly-Bazzaz *et al.*, 2016). Estos compuestos vegetales afectan a un amplio rango de bacterias y pueden actuar solos, o bien se pueden combinar con otros antimicrobianos para potenciar el efecto antibacteriano de estos últimos.

Sea como fuere, hasta hace relativamente poco, las relaciones entre la estructura y la actividad de estos compuestos, al igual que sus mecanismos de acción han permanecido prácticamente desconocidos (Khameneh *et al.*, 2019). Es por ello que en este trabajo mi objetivo es elaborar una revisión bibliográfica exhaustiva y actualizada sobre:

- 1) Los principales tipos de compuestos presentes en las plantas con actividad antimicrobiana.
- 2) El mecanismo de acción de este tipo de compuesto, así como describir la relación entre su estructura y actividad.

## 2. MATERIALES Y MÉTODOS

En la elaboración de esta revisión bibliográfica, he ejecutado la búsqueda de información en los principales buscadores y bases de datos propias de la comunidad científica. El principal buscador utilizado ha sido PubMed. A su vez, otras fuentes como Google Scholar han sido de gran utilidad en la recopilación de información, pues enlazan con una gran cantidad de bases de datos y artículos científicos.

### 3. MECANISMOS DE ACTIVIDAD ANTIBACTERIANA Y RESISTENCIA A LOS ANTIBIÓTICOS

Previamente a exponer todos los distintos tipos de compuestos, es más que recomendable hacer una explicación de los distintos mecanismos mediante los cuales actúa un antibiótico y de las diversas formas de resistencia presentes en múltiples bacterias. Conocer el mecanismo de acción de los compuestos antimicrobianos es muy importante a la hora de producir nuevos antibióticos. En este contexto cabe destacar dos puntos relevantes: el primero es que la estructura y mecanismos de los nuevos antibióticos desarrollados son muy similares a los de los antibióticos convencionales y esto aumenta la preocupación de que las bacterias puedan rápidamente desarrollar resistencia tras su uso clínico. El segundo punto alude a que las investigaciones para encontrar terapias que sustituyan a los antibióticos están todavía en etapas bastante tempranas (Khameneh *et al.*, 2016).

#### 3.1 MECANISMOS DE ACCIÓN DE LOS COMPUESTOS ANTIBACTERIANOS

A grandes rasgos, podemos clasificar los antibióticos según su mecanismo de acción en tres grandes grupos: los que actúan contra la síntesis de la pared celular, los que actúan contra la síntesis proteica y aquellos que lo hacen contra la síntesis de ácidos nucleicos (Tabla 1). A continuación, relataré brevemente cada tipo, así como los ejemplos más conocidos.

##### 3.1.1 Antibióticos contra la síntesis de la pared celular

Corresponde añadir una breve introducción de la anatomía básica de las células bacterianas. Todos conocemos la división entre bacterias Gram-positivas y Gram-negativas. Las bacterias Gram-positivas presentan la membrana citoplasmática junto con una gruesa pared celular de peptidoglicanos en el exterior.

Por otra parte, las bacterias Gram-negativas presentan una pared celular de peptidoglicanos más delgada, además de la membrana plasmática interna y una segunda membrana externa a la pared celular. Esta membrana externa impide la entrada de múltiples sustancias, aunque también presenta porinas y otros canales que regulan el flujo de compuestos, incluidos los medicamentos (Silhavy *et al.*, 2010).

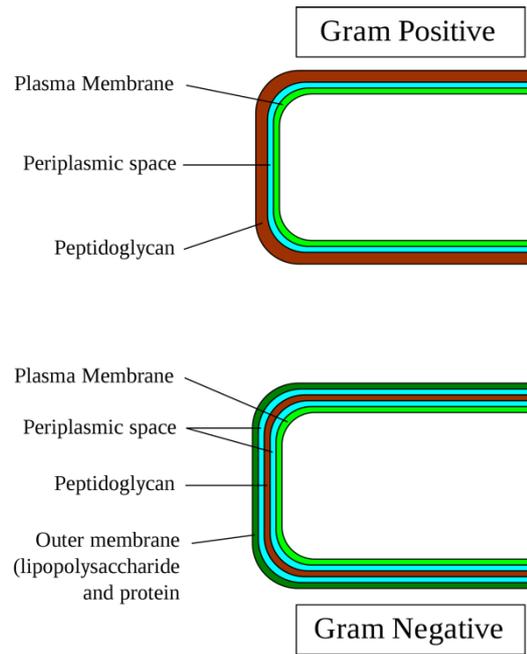


Figura 1. Estructura de la pared bacteriana en Gram Positivas (superior) y Gram Negativas (inferior). Fuente: Kapoor *et al.*, 2017.

La pared celular es una estructura compuesta de polímeros de peptidoglicanos unidos covalentemente entre ellos (**Fig. 1**). En la síntesis de la pared celular juegan un papel fundamental dos tipos de enzimas: las transglicosilasas y las transpeptidasas, encargadas de formar estos enlaces de unión de los polímeros. (Scheffers y Pinho, 2005). Los antibióticos beta-lactámicos, es decir, penicilinas, cefalosporinas, etc., tienen como diana estas enzimas. Al interactuar con ellas, provocan su inactivación y por consecuencia se impide la síntesis de la pared.

Por otro lado, los glucopéptidos como la vancomicina y la teicoplanina, se unen a un residuo de d-alanina en la cadena peptídica del peptidoglicano e impiden la unión de las transpeptidasas, impidiendo igualmente la síntesis (Kapoor et al. 2017).

Podríamos incluir en este grupo las polimixinas, que afectan a la membrana plasmática. La membrana externa de Gram-negativos está formada por lipopolisacáridos compuestos de un heteropolisacárido y un glucolípidos llamado el Lípidos A. Las polimixinas se adhieren a este Lípidos A y provocan alteraciones en la estructura de la membrana, impidiendo mantener el balance osmótico, la resistencia mecánica y otras propiedades de la membrana (Landman *et al.*, 2008).

### 3.1.2 Antibióticos contra la síntesis proteica.

Los antibióticos que actúan contra la síntesis proteica lo hacen mediante la inhibición del ribosoma 70S bacteriano, ya bien sea interfiriendo con la subunidad 50S o con la 30S.

En este último grupo encontramos antibacterianos como los aminoglucósidos, cuya diana es el RNA ribosomal 16S de la subunidad pequeña. El daño al RNA 16S provoca fallos en la lectura del m-RNA y terminación anticipada de la traducción. Un efecto similar causan las tetraciclinas, quienes al interactuar con el r-RNA 16S impiden la translocación del t-RNA al sitio A del ribosoma (Becker y Cooper, 2012).

Por otra parte estarían los antibióticos que interfieren con la subunidad grande 50S. Aquí encontramos compuestos como el cloranfenicol, que interactúa con el r-RNA 23S de esta subunidad, impidiendo también la translocación del t-RNA al sitio A del ribosoma.

Los macrólidos y las oxazolidinonas afectan igualmente a la subunidad 50S, los primeros también mediante el r-RNA 23S e interfiriendo con la enzima peptidil transferasa (Gaynor y Mankin, 2012). Las oxazolidinonas no afectan al rRNA 23S ni a la peptidil-transferasa, pero su unión a la subunidad 50S impide la formación del complejo 70S, y si el ribosoma ya está ensamblado, inhibe la unión de la N-Formil Metionina al sitio P del ribosoma. (Bozdogan y Appelbaum, 2004).

### 3.1.3 Antibióticos contra la síntesis de ácidos nucleicos.

El principal grupo de antibióticos que inhiben la síntesis de ácidos nucleicos son las fluoroquinolonas, como por ejemplo la ciprofloxacina. Estas actúan inhibiendo la enzima DNA girasa, involucrada en la replicación, el superenrollamiento y desenrollamiento del DNA. Esta enzima consta de una subunidad A y una B. La subunidad A se encarga de realizar el corte y sellado en las hebras del DNA, y es a esta subunidad a quien se unen las fluoroquinolonas, impidiendo su normal funcionamiento. (Higgins et al., 2003)

En el caso de las bacterias Gram-positivas, las fluoroquinolonas interfieren con la topoisomerasa IV, encargada de separar la hebra de DNA recién formada en el proceso de replicación. Las células de mamíferos poseen la topoisomerasa II, por la cual tienen una muy baja afinidad y las fluoroquinolonas no les resultan tóxicas.

En el grupo de antibacterianos que afectan a la síntesis de ácidos nucleicos podemos incluir también aquellos que impiden la síntesis de ácido fólico. Estos son las sulfonamidas y otros compuestos como la trimetoprima. El ácido fólico es un elemento necesario en la replicación del DNA, por lo que su deficiencia afecta a la división celular.

Las sulfonamidas empleadas como medicamentos son derivados de la sulfanilamida. La clave está en que la sulfanilamida es estructuralmente muy similar al PABA (ácido para-aminobenzoico), que es el sustrato de la enzima dihidropteroato sintasa. Esta enzima transforma el PABA en ácido dihidrofólico, un intermediario del ácido fólico. Por tanto, las sulfonamidas actúan inhibiendo competitivamente la dihidropteroato sintasa, impidiendo la formación de folato y por ende la replicación (Connor, 1998).

Tabla 1. Resumen de los distintos tipos de antibióticos existentes, junto con su mecanismo de acción y ejemplos característicos de cada grupo.

Tipos de antibióticos	Mecanismo de acción	Ejemplo
Antibióticos contra la síntesis de la pared celular	Inhibición de transglucosilasas y transpeptidasas, enzimas encargadas de la polimerización. Interacciones con el Lípido A que desestabilizan la membrana.	Beta-lactámicos (penicilinas, cefalosporinas), glucopéptidos y polimixinas.
Antibióticos contra la síntesis proteica	Inhibición del ribosoma 70S bacteriano mediante interacciones con la subunidad 50S o 30S.	Aminoglucósidos, tetraciclinas, cloranfenicol, macrólidos y oxazolidinonas
Antibióticos contra la síntesis de ácidos nucleicos	Inhibición de enzima DNA girasa, involucrada en replicación, superenrollamiento y desenrollamiento.	Fluoroquinolona (ciprofloxacina)
	En bacterias Gram-positivas, inhibición de enzima topoisomerasa IV, encargada de la separación de la hebra de DNA tras la replicación.	Fluoroquinolona
	Inhibición de síntesis de ácido fólico	Sulfonamidas

## 3.2 MECANISMOS DE RESISTENCIA A LOS ANTIBACTERIANOS

Al igual que con los mecanismos de acción de los antibacterianos, conviene introducir los mecanismos de resistencia a estos mismos. Con el objetivo de simplificar la información, podemos agrupar los mecanismos de resistencia en tres grandes grupos:

(1) Las bacterias pueden adquirir resistencia inactivando el compuesto antibacteriano (destruyéndolo o modificándolo), (2) modificando la diana a la que afecta el compuesto o (3) mediante elementos y/o modificaciones en la membrana que impidan su acceso al citoplasma (porinas modificadas) o bien que bombeen al exterior los antibacterianos (Efflux pumps -EPs-).

### 3.2.1 Resistencia a través de la membrana.

Es una premisa bastante simple. El antibiótico tiene que poder entrar en la célula y conseguir alcanzar una determinada concentración para tener su actividad. Si la bacteria impide la entrada del compuesto, o bien lo expulsa al exterior mediante transportadores, no se alcanzará la Concentración Mínima Inhibitoria (MIC) y el compuesto será ineficaz.

### 3.2.2 Efflux pumps (EPs)

Su traducción al español más aproximada sería “bomba de flujo externo”. Se tratan de proteínas transportadoras de membrana, que expulsan los antibióticos que han entrado al interior celular. Allí donde entra el compuesto, las EPs lo expulsan antes de que alcance su diana objetivo. Las EPs están presentes en la membrana citoplasmática, al contrario que las porinas, situadas en la membrana externa en el caso de Gram-negativas (Kapoor *et al.*, 2017). La mayoría son transportadores capaces de bombear un amplio rango de antibióticos (tetraciclinas, macrólidos, fluoroquinolonas...) excepto las polimixinas. Esto contribuye más fácilmente al desarrollo de bacterias MDR (Bacterias resistentes a múltiples fármacos) (Aleksun y Levy, 2007).

Diferenciamos 5 grandes familias de Eps (**Fig. 2**): Major-Facilitator Superfamily (MFS), Small-Multidrug-Resistance (SMR), ATP-Binding-Cassette (ABC), Multidrug-And-Toxic-Efflux (MATE) y Resistance-Nodulation-Division (RND). Las primeras 4 familias están presentes en Gram-positivas y Gram-negativas, mientras que la familia RND es característica de Gram-negativas (Li y Nikaido, 2009).

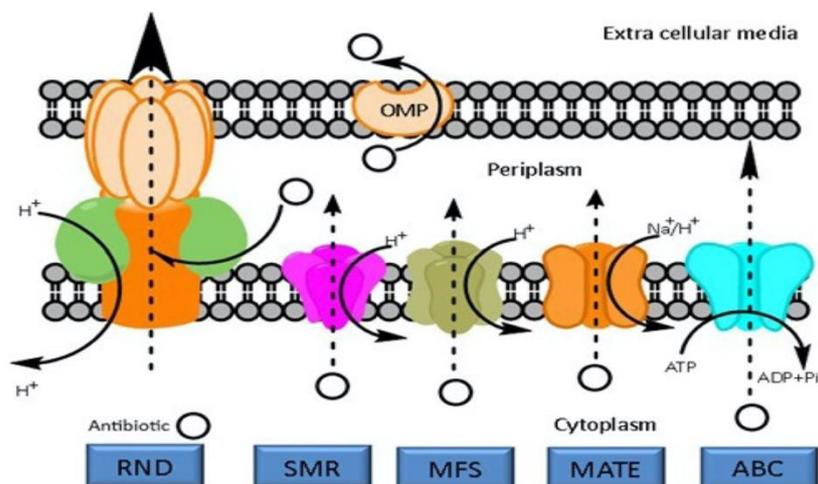


Figura 2. Esquema de las diversas estructuras presentes en las familias de EPs. Como se puede observar en la imagen, los transportadores de la familia RND, característicos de Gram-negativas, atraviesan ambas membranas (citoplasmática y externa), mientras que el resto de transportadores propios de ambos tipos de bacterias se sitúan en la membrana plasmática. Tal y como indica su nombre, la familia ABC se compone de transportadores primarios que catalizan la hidrólisis de ATP al bombear al exterior el antibiótico. Por otra parte, el resto de familias se componen de transportadores antiporte que introducen protones o sodio al expulsar el fármaco. OMP (Outer Membrane Protein) hace referencia a las proteínas de la membrana externa, como TolC, que explicaremos a continuación. Fuente: Khameneh *et al.*, 2019

Con respecto a la familia RND, ampliamente extendida en Gram-negativas, cabe destacar el complejo proteico AcrAB- TolC de *E. coli*, el modelo más ampliamente estudiado de transportadores RND. Se compone de las proteínas AcrA y AcrB. AcrB bombea al exterior una gran variedad de compuestos, con ayuda de la proteína TolC (de la que hablaremos a continuación). A su vez, AcrA se asocia formando un dímero con AcrB, que parece ser una bomba antiporte de protones (Nikaido y Zgurskaya, 2001).

En el caso de las bacterias Gram-negativas, muchos de los EPs se asocian con proteínas transportadoras de la membrana externa. Este es el caso de TolC, mencionada anteriormente. Esta proteína transmembrana ubicada en la membrana externa se encarga de expulsar por completo una amplia gama de compuestos que han sido bombeados al periplasma por otras proteínas EPs, deshaciéndose del antibacteriano por completo (**Fig. 3**) (Nikaido y Zgurskaya, 2001).

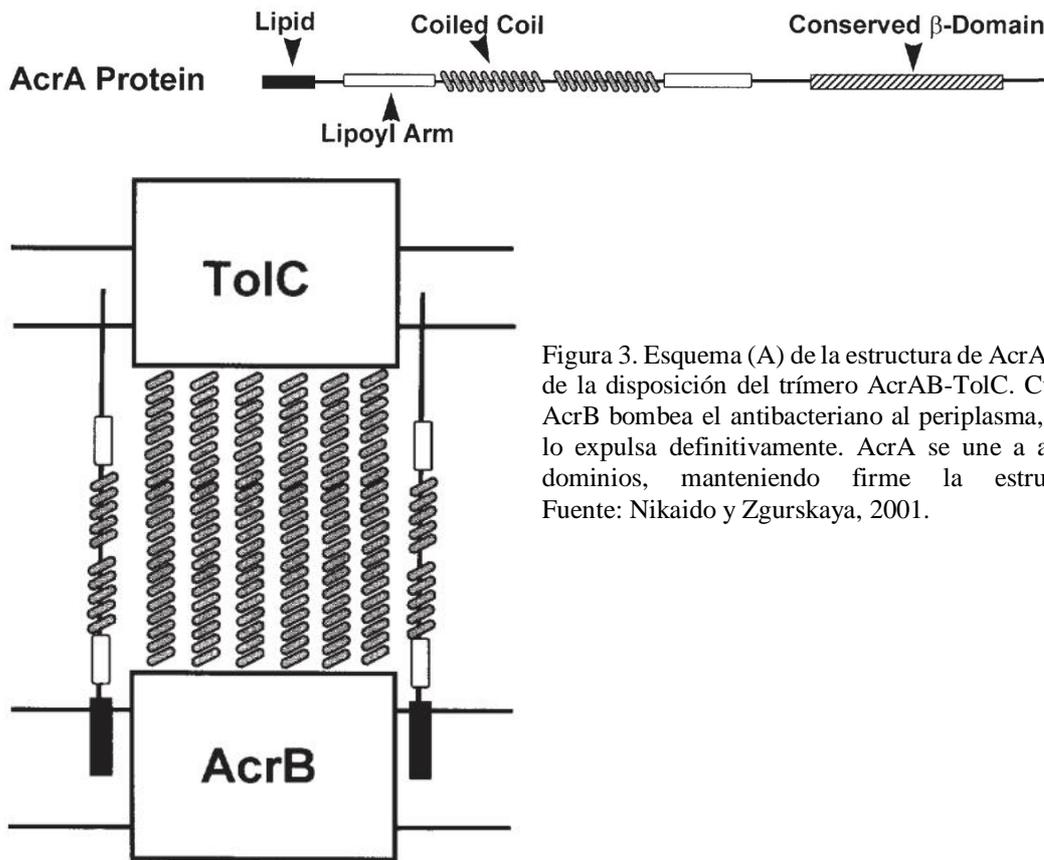


Figura 3. Esquema (A) de la estructura de AcrA y (B) de la disposición del trímero AcrAB-TolC. Cuando AcrB bombea el antibacteriano al periplasma, TolC lo expulsa definitivamente. AcrA se une a ambos dominios, manteniendo firme la estructura. Fuente: Nikaido y Zgurskaya, 2001.

Podemos afirmar que *Staphylococcus aureus* (Gram-positiva), al igual que *E. coli* (Gram-negativa) son las dos especies de bacterias en las que mejor se conoce este mecanismo de resistencia. Sin embargo, ciertos EPs todavía mantienen bastantes incógnitas sobre su funcionamiento.

### 3.2.3 Modificaciones en las porinas

La membrana externa de las bacterias Gram-negativas constituye una barrera eficaz contra compuestos hidrofóbicos e hidrofílicos. Las porinas son proteínas transmembrana situadas en la membrana externa que actúan como canales de entrada y salida del periplasma al medio externo. Confieren permeabilidad para muchos compuestos, como aminoácidos, antibióticos, etc. (Vila *et al.*, 2007).

Por ejemplo, en el caso de *Pseudomonas aeruginosa* la porina OprD es el lugar de paso del Imipenem, un antibiótico carbapenémico (interfieren en la síntesis de la pared celular). Se ha demostrado que mutantes de *P. aeruginosa* con expresión reducida de OprD presentan mayor resistencia al Imipenem (Alekhshun y Levy, 2007).

Además, la expresión de OprD y el complejo proteico MexEF-OprM (un complejo de proteínas transportadoras de la familia RND) están relacionados, por lo que *P. aeruginosa* podrá adquirir simultáneamente resistencia a los carbapenémicos y a otros antibióticos del espectro de transporte de MexEf-OprM (Ochs *et al.*, 1999).

En resumen, la modificación de la estructura o expresión de las porinas confiere un mecanismo de resistencia a los antibióticos, presente sobre todo en *P. aeruginosa* y *Acinetobacter spp.*

### 3.2.4 Inactivación del antibiótico. Destrucción o modificación del compuesto.

Esta segunda estrategia de defensa consiste en la degradación química del fármaco, o su modificación estructural de manera que pierda su actividad. El ejemplo clásico de este tipo de estrategia es la rotura del anillo beta-lactámico presente en los antibióticos de dicho tipo. Esta hidrólisis es catalizada por la enzima beta-lactamasa, que es liberada al periplasma. Es ahí donde ocurre la degradación del anillo, y por tanto el antibiótico no puede unirse a las PBPs (Penicillin Binding Proteins) de la membrana citoplasmática, que son su diana (Walsh, 2000).

Podemos destacar también el caso de la inactivación de los macrólidos, antibióticos que actúan interfiriendo con el ribosoma en la síntesis de proteínas. Se han identificado dos clases de enzimas en bacterias que confieren resistencia a los macrólidos: las fosfotransferasas y las macrólido-esterasas (**Fig. 4**). Las fosfotransferasas catalizan la transferencia de un grupo fosfato desde una molécula de GTP hacia los macrólidos, quedando inactivados (Golkar *et al.*, 2018).

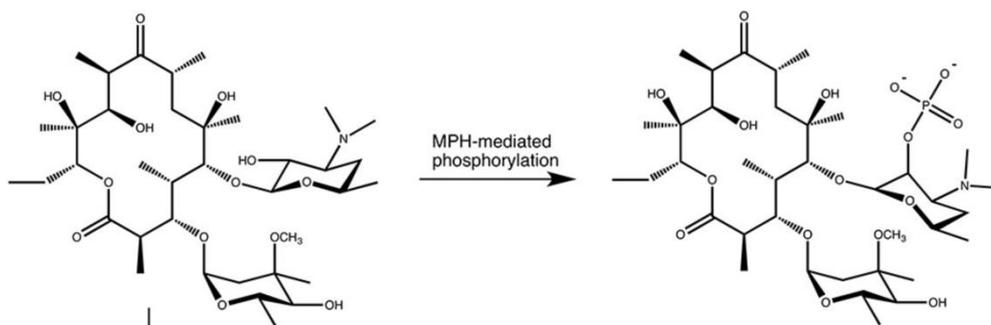


Figura 4. Inactivación de la Eritromicina A mediante la unión de un grupo fosfato a su grupo amino. Reacción catalizada por la enzima Macrólido-Fosfotransferasa 2'. Fuente: Golkar *et al.*, 2018.

Existen también fosfotransferasas, adeniltransferasas y otras enzimas con mecanismos similares que provocan la inactivación de otros antibacterianos como los aminoglucósidos, el cloranfenicol y varios más (Markley y Wencewicz, 2018).

### 3.2.5 Modificación de la diana del antibiótico.

En este último enfoque defensivo, la resistencia se consigue modificando la diana a la que afecta el antibiótico, p. ej., proteínas, r-RNA, etc. Cuando nos referimos a este tipo de resistencia, tenemos que aclarar que puede obtenerse mediante dos mecanismos: la mutación de la diana, provocando que deje de tener afinidad con el fármaco; o la protección de la diana modificando el sitio de unión del antibiótico (**Fig. 5**) (Blair *et al.*, 2015).

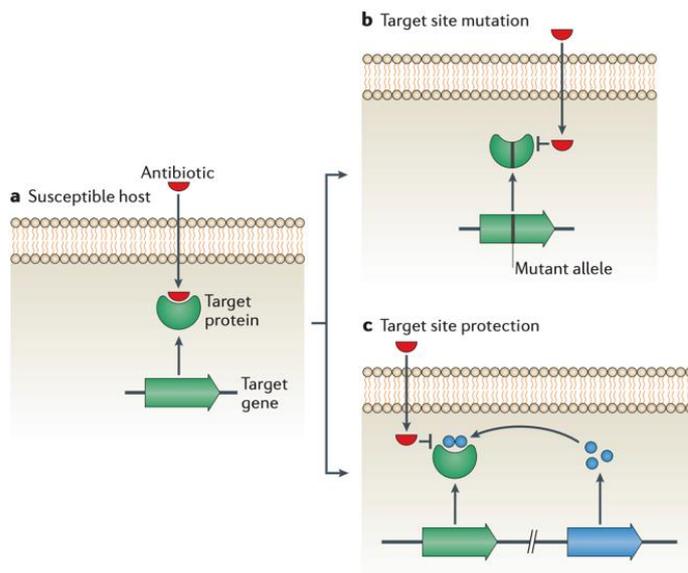


Figura 5 Diagrama de las dos posibles formas de proteger la diana del antibiótico. La imagen **a** corresponde al ejemplo de una bacteria sensible al antibiótico, donde este puede unirse a su diana. La imagen **b** es el primer tipo de resistencia. En este caso, se ha producido una mutación en el gen que codifica para la proteína diana, confiriendo a esta una estructura distinta y haciendo que el fármaco ya no tenga afinidad por ella. Por último, la imagen **c** expone el otro tipo de resistencia, cuando un tercer elemento (otra enzima) modifica la diana, protegiéndola de la unión del antibiótico. Fuente: Blair *et al.*, 2015.

Comencemos por la primera situación, una mutación en la diana que le confiera inmunidad al antibiótico (Fig. 5b). Un ejemplo de este caso sería las mutaciones en la dihidropteroato sintasa (DHPS), enzima clave en la síntesis de folato, y a su vez diana de las sulfonamidas. En la DHPS de *S. aureus* se han encontrado 3 mutaciones primarias, directamente relacionadas con la resistencia a las sulfonamidas: F17L, S18L y T51M; ordenadas de mayor a menor según su frecuencia de aparición. Se han caracterizado también 2 mutaciones secundarias, que solo aparecen si hay presente alguna de las mutaciones primarias. Estas son E208K, presente con F17L y T51M; y KE257\_dup, presente solo con F17L (Griffith *et al.*, 2018). Estas mutaciones son cambios en los residuos de ciertas posiciones que causan pérdida de afinidad con el antibacteriano.

Otro caso de mutación sería la adquisición de un gen homólogo al gen diana, como sucede en *S. aureus* resistente a la meticilina (MRSA). Esta cepa incorpora el gen *mecA* a través del “Casete Cromosómico de *Staphylococcus*”, un elemento genético móvil.

El gen *mecA* codifica para la proteína PBP2a (Penicillin Binding Protein 2a) inmune a los beta-lactámicos, la cual puede llevar a cabo la síntesis de la pared celular aunque la PBP original esté siendo atacada por los antibióticos de ese tipo (Blair et al., 2015).

Por otro lado, estaría la situación en la que un tercer elemento (otra proteína) modifique la diana protegiéndola de su unión al antibiótico (Fig. 5c). En este caso, solemos hablar de enzimas que catalizan metilaciones, acetilaciones y demás transferencias de grupos funcionales a la diana, perdiendo nuevamente afinidad por el antibiótico. Regresemos otra vez a los macrólidos, fármacos contra el r-RNA 23S de la subunidad grande del ribosoma bacteriano. En este caso, se produce una metilación del r-RNA 23S catalizada por las metiltransferasas de la familia Erm (erythromycin). La metilación ocurre en el N6 del nucleótido de adenina A2058 del r-RNA. Este nucleótido de adenina interactúa con el C5 del anillo de macrolactona, y la metilación del mismo interfiere con la formación de los puentes de hidrógeno. Una sola metilación otorga resistencia baja/moderada, mientras que la dimetilación confiere alta resistencia a todos los antibióticos MLSB (Macrólidos, Lincosamidas y Estreptogramina B) (Golkar *et al.*, 2018).

## 4 COMPUESTOS VEGETALES CON ACTIVIDAD ANTIMICROBIANA

Antes de dar comienzo a la descripción de los compuestos con actividad antimicrobiana procedentes de plantas que se han estudiado y caracterizado, debemos saber que podemos clasificarlos de diversas maneras según qué criterio atienden. Es fundamental comprender bien los conceptos “Fitoalexina” y “Fitoanticipina”.

Para que un patógeno infecte una planta, debe superar múltiples barreras, como una gruesa pared celular, la actividad de enzimas hidrolíticas del hospedador, etc. Si aún así el patógeno consigue colonizar las células de la planta, la interacción entre ambos organismos generalmente provoca la acumulación de especies reactivas del oxígeno (ROS) en la célula vegetal, las cuales actúan induciendo múltiples vías metabólicas

defensivas, que producen cambios en la composición y estructura de la pared, una respuesta de hipersensibilidad y la acumulación de compuestos recién producidos llamados fitoalexinas (Grayer y Kokubun, 2010).

Decimos que un compuesto es una fitoalexina cuando la síntesis de las enzimas necesarias para su formación se produce tras la interacción con el patógeno, a raíz de vías metabólicas inducidas por la infección. Es decir, la producción de fitoalexinas requiere de actividad transcripcional y traduccional una vez se ha producido la infección (González-Lamothe *et al.*, 2009).

El término “Fitoanticipina” fue descrito en 1994 por el científico John Mansfield como “los compuestos de bajo peso molecular ya presentes en las plantas antes de la interacción con el patógeno, o que se producen tras la infección a raíz de compuestos preexistentes” (VanEtten *et al.*, 1994; Pedras y Yaya, 2015). Como el compuesto o la enzima encargada de la liberación final del mismo ya está formada antes de la infección, a estos compuestos no se les considera fitoalexinas (Osbourn, 1996; González-Lamothe *et al.*, 2009).

Sin embargo, no vamos a seguir una clasificación basada en la cronología de su síntesis. Por su parte, vamos a clasificar los diversos compuestos en función de su estructura química. Como esta clasificación da pie a la formación de múltiples grupos, en un intento de simplificar la información vamos a integrar los diversos compuestos en 4 grupos distintos: **Alcaloides, Terpenoides, Compuestos Fenólicos y los compuestos de tipo Organosulfurados.**

#### 4.1 ALCALOIDES

Cuando hablamos de los alcaloides, por definición, nos estamos refiriendo a compuestos heterocíclicos que presentan un nitrógeno procedente del metabolismo de aminoácidos. Los alcaloides son uno de los grupos de metabolitos especializados más diversos encontrados en plantas, tanto en su estructura, como en sus rutas sintéticas y su actividad farmacológica (Roberts, 2013).

Si nos basamos en la estructura química de su núcleo nitrogenado, podemos separarlos en indoles (derivados del Trp), quinolonas e isoquinolonas (derivados de Tyr), pirrolidonas, tropanonas y pirrolicidonas (derivados de Orn), piperidinas y quinolicidonas

(derivados de Lys). En la actualidad, los alcaloides están en el punto de mira de las investigaciones de nuevos antibióticos, debido a su amplio espectro antibacteriano, sus pocos efectos secundarios y su baja tendencia al desarrollo de resistencia (Yan *et al.*, 2021).

Explicar todos los alcaloides con actividad antibacteriana que se conocen sería una labor extraordinariamente larga y tediosa. Por ello, vamos a enfocarnos en catalogar aquellos alcaloides más habituales, más utilizados y cuya síntesis y mecanismos de acción mejor se conocen.

Comencemos pues con las **isoquinolonas** (Fig. 6). Se trata de compuestos con un esqueleto de isoquinolina, ampliamente encontrados en las familias *Papaveraceae*, *Berbericeae*, *Ranunculaceae* y *Menispermaceae* (Haggel y Facchini, 2013). Se trata del grupo de alcaloides más amplio.

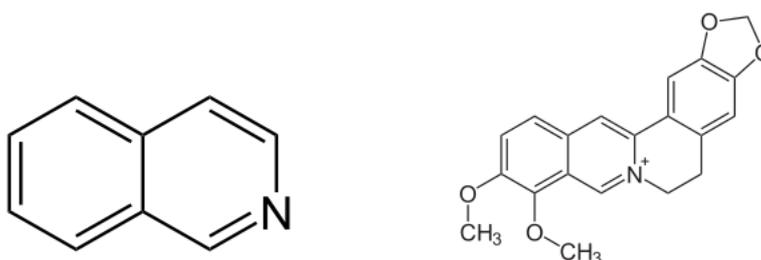


Figura 6. Estructura molecular de la Isoquinolina (izquierda) y de la Berberina (derecha).

La berberina es el alcaloide por excelencia de este tipo. Se puede encontrar en las especies del género *Berberis*, especialmente en las raíces y en la corteza del tallo. Su mecanismo de acción es variado. Actúa inhibiendo el metabolismo de ácidos nucleicos, en bacterias, virus y hongos. Su mecanismo de acción involucra la intercalación en el DNA, inhibición de la RNA polimerasa, la girasa y la topoisomerasa IV; ocasionando el bloqueo de la división celular (Stermitz *et al.*, 2000).

En ensayos realizados con cepas de MRSA, se ha demostrado una inhibición del 90% con concentraciones de berberina de 64 ug /ml. La Concentración Mínima Inhibitoria (MIC) varía desde los 32 hasta los 128 ug /ml (Yu *et al.*, 2005).

Por otra parte, niveles de berberina inferiores a la MIC provocan en *S. pyogenes* la liberación de ácido lipoteicoico, y esto disminuye la capacidad de unirse a la fibronectina, necesaria para la formación de biofilms (Cushnnie *et al.*, 2014).

Dentro de los alcaloides, el siguiente grupo de interés por su actividad antibacteriana son las **quinolonas**, que tienen una estructura formada por dos anillos, con un nitrógeno en la posición 1 y un grupo carbonilo en la posición 4 (**Fig 7**). Al igual que la berberina, su mecanismo de acción reside en la inhibición de las topoisomerasas y girasas, provocando la formación de un complejo quinolona-enzima-DNA roto, pues la interacción con girasas provoca roturas en el DNA cromosómico (Alós, 2009). Son abundantes en la familia *Rutaceae*, por ser una gran fuente de quinolonas con efectos antiinflamatorios, antiasmáticos, antimicrobianos y antipalúdicos (contra la malaria). La especie más investigada es *Tetradium ruticarpum*, de la cual se ha aislado hasta 20 quinolonas distintas. Estos cinco alcaloides (16-20), junto con otros 8 compuestos (5, 7-11, 13 y 14) han demostrado tener cierta actividad antibacteriana (MIC entre 4-128 ug/ml), (Xiao-Xia *et al.*, 2013).

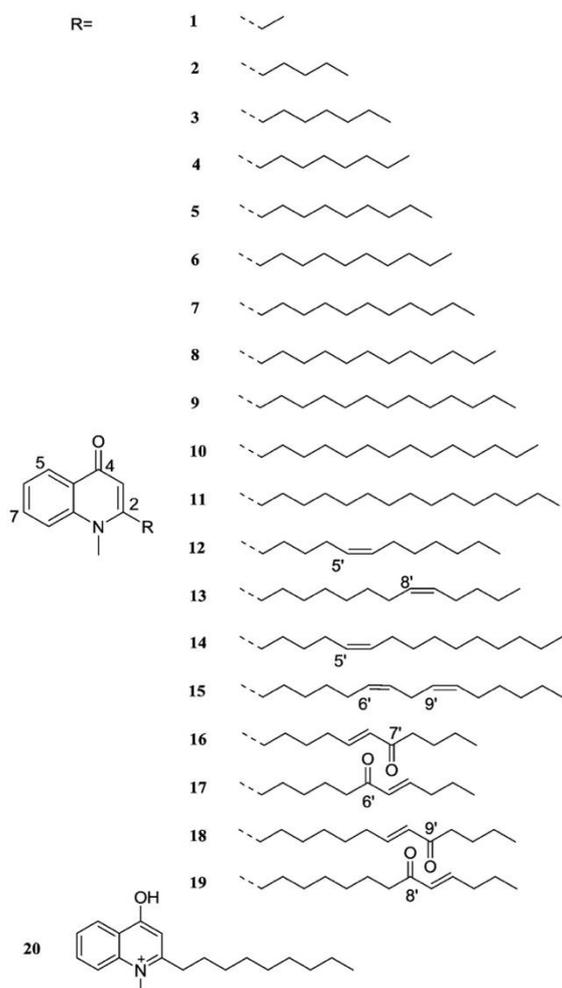


Figura 7. Estructura química de las 20 quinolonas aisladas de *T. ruticarpum*. Se observa como las estructuras 1-19 presentan el mismo esqueleto y difieren en su cadena carbonada, mientras que la molécula 20 es estructuralmente distinta al resto. Fuente: (Xiao-Xia *et al.*, 2013).

Hablemos de los **indoles**. Como indica su nombre, los alcaloides indoles son aquellos metabolitos especializados derivados del indol, compuesto formado por un anillo de 6C unido a otro de 5C.

Dentro de este tipo de alcaloides, destacamos las ramiflorinas A y B, obtenidas a partir de la corteza del tallo de *Aspidosperma ramiflorum* por extracción metanólica, al ser solubles en alcohol.

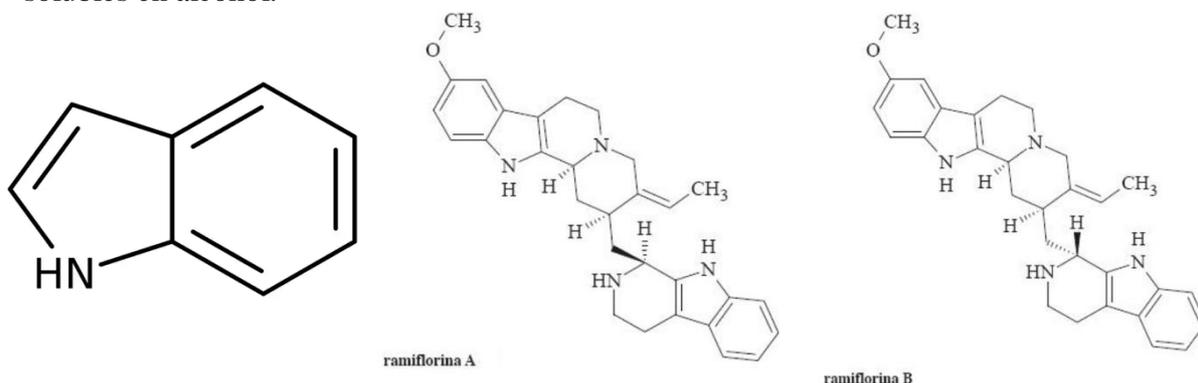


Figura 8. Estructura química del indol (izquierda), así como de las Ramiflorinas A y B. El cambio presente entre una y otra es la posición de un átomo de hidrógeno en el C17.

Se ha investigado el efecto antibacteriano del extracto metanólico obtenido a partir de *A. ramiflorum*, así como de estos dos compuestos aislados, en múltiples especies como *S. aureus*, *Pseudomonas spp.*, *S. pyogenes*, *Bacillus subtilis*, etc.

El extracto crudo de metanol ha resultado ser moderadamente efectivo contra bacterias Gram-positivas como *B. subtilis* o *S. aureus*, pero completamente inefectivo contra Gram-negativas como *E. coli* o *P. aeruginosa*. Por su parte, las Ramiflorinas A y B purificadas ha mostrado una actividad significativa contra *S. aureus* y *E. faecalis*. Los resultados son bastante prometedores, demostrando su potencial antibacteriano contra Gram-positivas. Pese a ello, su mecanismo de acción no está del todo claro, pero estudios con alcaloides estructuralmente similares muestran que actúan como agentes intercalantes del DNA, o como inhibidores de topoisomerasas (Tanaka *et al.*, 2006).

La **reserpina** es otro alcaloide indólico obtenido de la planta *Rauwolfia serpentina*. Tiene una potente actividad como EPI (Inhibidor de EPs), reduciendo la resistencia a antibióticos en especies como *E. coli*, *Streptococcus sp.*, *Proteus vulgaris*, *S. aureus*, etc. (Negi *et al.*, 2014). Más aún, la reserpina ha demostrado ser capaz de reducir las MIC de varios antibióticos como la ampicilina, eritromicina, tetraciclinas, cloranfenicol, kanamicina, entre otros (Sridevi *et al.*, 2017). Como sabemos las EPs expulsan el compuesto del citoplasma bacteriano, por lo que si inhibimos la expresión de EPs, o los

alteramos para que pierdan su función, disminuirán las MICs para los antibióticos que administremos, lo cual demuestra grandes posibilidades para ser utilizado como potenciador del antibiótico.

La **piperina** es un alcaloide derivado de la piperidina, obtenido de las plantas *Piper nigrum* y *Piper longum*. Sus atribuciones son múltiples: presenta efectos antimicrobianos, antiinflamatorios, antialérgicos, antidiabéticos y un largo etcétera. Está demostrado que la utilización de piperina junto con mupirocina (un antibacteriano) reduce significativamente la MIC necesaria para combatir a MRSA (Haq *et al.*, 2021).

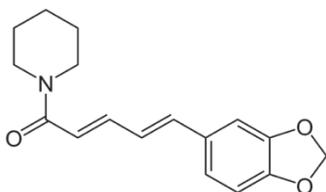


Figura 9. Estructura química de la piperina.

Los estudios realizados en MRSA también demuestran una disminución del MIC de la gentamicina al ser usada con piperina, concluyendo una poderosa actividad EPI sobre la EP NorA de *S. aureus*, al reducir drásticamente la funcionalidad de dicho transportador (Khameneh *et al.*, 2015).

## 4.2 TERPENOIDES

Los terpenoides son un amplio grupo de compuestos orgánicos derivados del isopreno a través de la ruta del mevalonato. Presentan actividad contra un amplio espectro de microorganismos, siendo el carvacrol uno de los compuestos con mayor actividad (Gutiérrez *et al.*, 2018).

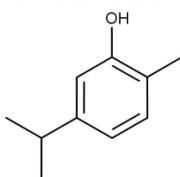


Figura 10. Estructura química del carvacrol.

El **carvacrol (Fig. 10)** es un monoterpeno, y el principal terpenoide del orégano, encontrándose también en el tilo y más especies. Presenta actividad antimicrobiana, antifúngica, antiviral y antioxidante y anticarcinógena. Es efectivo en especies Gram+ como *S. aureus*, y Gram-, como *E. coli* o *K. pneumoniae*, excepto contra *P. aeruginosa*. El carvacrol también es un potencial antifúngico contra hongos como *Aspergillus niger*, *Alternaria alternata*, *Penicillium rubrum*, *Candida spp.*, entre otros más, siendo mayor su rango de acción contra patógenos de plantas. Su efectividad contra las comunidades de *biofilm* también ha sido probada, demostrando la capacidad de inhibir la formación en

etapas tempranas, impidiendo que las bacterias adquieran resistencia (Sharifi-Rad *et al.*, 2018). Pese a todo, no se conoce detalladamente su mecanismo de acción.

Por su hidrofobicidad, se cree que su objetivo inicial es la membrana plasmática, alterándola, afectando a la capacidad de generar fuerza protón-motriz e interrumpiendo el flujo de electrones y alterando el gradiente de pH transmembrana (Veldhuizen *et al.*, 2006).

Otro terpenoide bien caracterizado es el **eugenol**, muy abundante (compuesto mayoritario) en el líquido oleoso de color amarillo pálido procedente del clavo, especia obtenida a partir de las flores sin abrir secas de *Syzygium aromaticum*. Presenta múltiples actividades al igual que el carvacrol (**Fig. 11**), entre ellas antimicrobiana, contra especies como *S. aureus*, *P. aeruginosa* y *E. coli*. El grupo alcohol (-OH) libre presente en el eugenol le confiere esta propiedad, además de sus efectos sinérgicos con otros antibióticos convencionales (Mohammadi *et al.*, 2017).

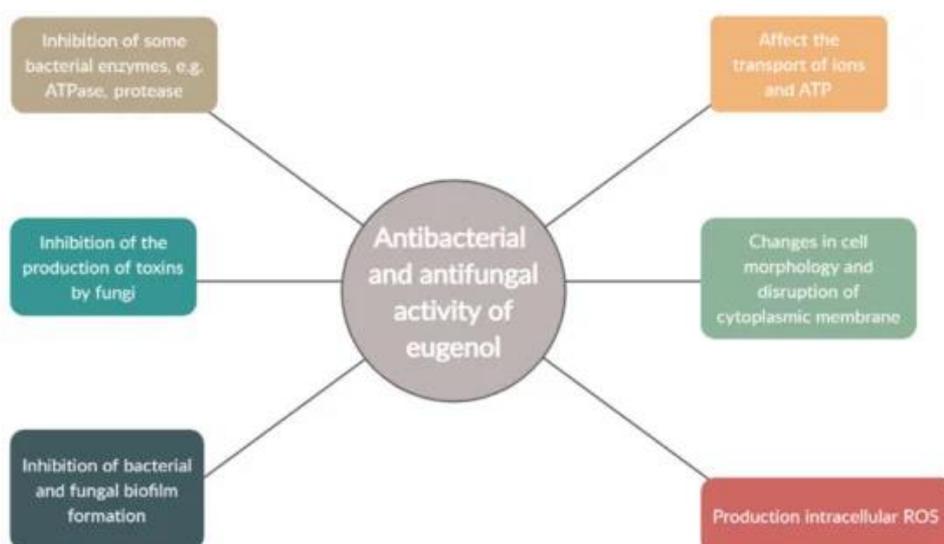


Figura 11. Efectos antibacterianos y antifúngicos del eugenol. Fuente: Ulanowska y Olas, 2021

Como indica la imagen anterior, los efectos antimicrobianos del eugenol son varios: inhibe enzimas como ATPasas, en hongos inhibe la producción de toxinas, en microorganismos estimula la producción de ROS (especies reactivas del oxígeno) altamente tóxicas, afecta al transporte de ATP e iones, etc (Ulanowska y Olas, 2021).

Además, también actúa como antiviral, teniendo efectos sinérgicos junto con Acyclovir en el tratamiento del herpesvirus HSV1 y 2. No obstante, se ha informado que los derivados del eugenol resultan tener más potencial antimicrobiano, su MIC resultó ser de 500 microgramos/ml, mientras que para el eugenol es de 1000 microgramos/ml (Ulanowska y Olas, 2021).



Podríamos enumerar una gran cantidad de tipos de compuestos fenólicos distintos, pero en vez de ello, nos centraremos en aquellos compuestos con actividad antibacteriana más relevantes, detallando en cada momento de qué tipo de compuesto se trata.

Comencemos por el **resveratrol (Fig. 13)**, un compuesto de la familia de los estilbenos formado por varios grupos fenol que se encuentra de manera habitual en varias bebidas y alimentos, como el vino tinto, uvas, cacahuetes, etc. Actúa como fitoalexina en respuesta a la infección de un patógeno, siendo un importante EPI. El resveratrol es conocido por múltiples aplicaciones: antimicrobiana, antioxidante, anticancerígena y demás.

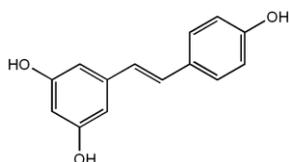


Figura 13. Estructura del resveratrol.

Se ha estudiado el potencial antibacteriano contra múltiples bacterias Gram+ y Gram-, p. ej. *E. faecalis*, *MRSA*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, entre otras. Se demostró que para las bacterias Gram+ el resveratrol tuvo efecto antibacteriano en todas, provocando inhibición del crecimiento en el 84,6% de las bacterias testadas. También se ha comprobado su efecto sobre un número importante de bacterias Gram-, salvo en *P. aeruginosa*. Las MIC obtenidas se comprenden entre 3,1 y 400 ug/ml (Paulo *et al.*, 2010).

El siguiente grupo de interés dentro de los compuestos fenólicos son las **flavonas e isoflavonas**, como la baicaleína, la biochanina A, luteolina, kaempferol, etc. Todos ellos también actúan inhibiendo las EPs, resultando en un menor valor de MIC para el antibiótico convencional cuando se coadministra con cualquiera de estos compuestos (Khamemeh *et al.*, 2019). Es decir, estos compuestos interfieren con las EPs haciendo que pierdan su funcionalidad, de manera que el fármaco antibiótico alcanza mayores concentraciones dentro de la bacteria, pues las EPs no lo expulsan.

Un grupo importante de compuestos fenólicos son las **cumarinas**. Como indica el nombre, derivan de la estructura de la cumarina (**Fig. 14**); y adicionando diversos residuos a este esqueleto se obtienen los derivados.

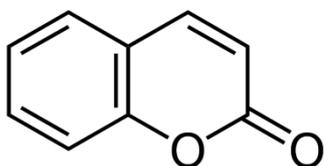


Figura 14. Estructura de la cumarina

En un estudio se comprobó el potencial antibacteriano de la cumarina y otros 45 derivados contra 4 especies: dos Gram+ (*S. aureus* y *Bacillus cereus*) y dos Gram- (*E. coli* y *P. aeruginosa*). La susceptibilidad de las bacterias a estos compuestos se determinó mediante la MIC, siendo para aquellos compuestos que presentan actividad de entre 62,5 a 2000 microgramos/ml. La MIC más pequeña (62,5 microgramos/ml) es propia del compuesto más eficaz, el ostenol en este caso (De Souza *et al.*, 2005).

Estudios más recientes sobre este tipo de compuestos han tratado de identificar su mecanismo de acción, observándose en la mayoría de derivados una fuerte interacción con la ADN girasa B, inhibiendo su actividad ATPasa (Liu *et al.*, 2020). Aunque esto no sucede así en todas las cumarinas. Otras tienen un mecanismo distinto, como inhibir las EPs, un mecanismo muy común en metabolitos especializados.

Otro tipo de fenoles importante a su vez por su actividad antibacteriana son las **chalconas** (Fig. 15). Hablamos de una amplia gama de compuestos presentes en frutas, verduras, té y demás vegetales. Son las precursoras biosintéticas de los flavonoides e isoflavonoides. Existen múltiples chalconas aprobadas para su uso clínico, como la metochalcona y la sofalcona.

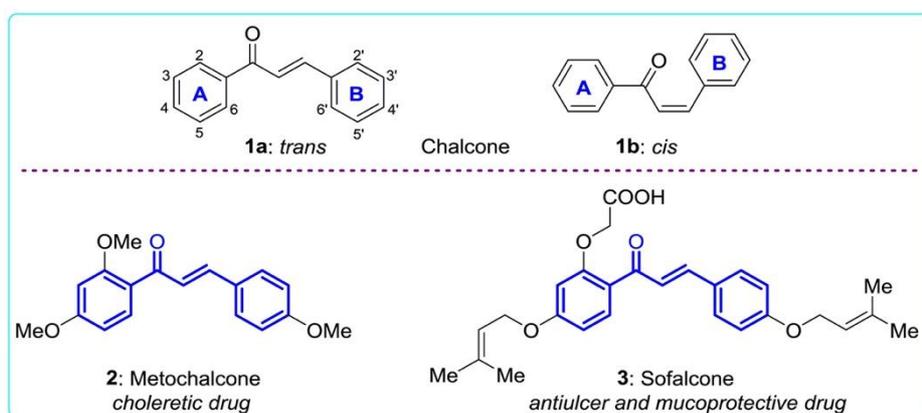


Figura 15. Estructura de los isómeros de la chalcona (1a y 1b), así como de la metochalcona (2) y la sofalcona (3), aprobadas para uso clínico. Fuente: Dan y Dai, 2020.

Se caracterizan por una amplia variedad de mecanismos de acción. Algunas actúan como EPIs. En 2012 se caracterizaron 117 chalconas con actividad EPI contra NorA, siendo dos de ellas tan eficaces como la reserpina, el alcaloide mencionado anteriormente. Este mecanismo es eficaz a la hora de combinarlo con antibióticos convencionales (Holler *et al.*, 2012).

Otras chalconas interfieren con la replicación del DNA. Algunas inactivan la DNA girasa bacteriana, encargada de generar superenrollamiento negativo, presentando efectos sinérgicos con las fluoroquinolonas. Otras actúan como inhibidores selectivos de la DNA topoisomerasa IV (Abdullah *et al.*, 2014).

También hay chalconas que inhiben la proteína FtsZ, una proteína bacteriana esencial en la división celular. Otras son inhibidoras del factor de virulencia. En *S. aureus* el factor de virulencia está codificado en un operón, y regulado por unos pocos reguladores clave. Este operón junto con otros loci, expresan proteínas propias de la virulencia, como SaeS, una histidina-quinasa que es inhibida por ciertas chalconas. Además, hay chalconas que inhiben proteín-tirosín fosfatasas, esenciales para la regulación y señalización celulares (Dan y Dai, 2020).

#### 4.4 COMPUESTOS ORGANOSULFURADOS: ISOCIANATOS, GLUCOSINOLATOS Y OTROS

Los **compuestos organosulfurados (OSC)** son aquellos compuestos orgánicos sintetizados por plantas que presentan átomos de azufre unidos a carbonos. Actúan en defensa de las plantas cuando estas sufren daños, hidrolizándose a una amplia variedad de otros compuestos sulfurados con múltiples funciones distintas, incluidas propiedades antimicrobianas contra un amplio espectro de bacterias, virus y hongos (Sagdic y Tornuk, 2012). Son ampliamente estudiados por su presencia considerable en los géneros de plantas *Allium* y *Brassica* particularmente. Los OSC presentes en *Allium* y *Brassica* se conocen como tiosulfatos y glucosinolatos, respectivamente. Son los responsables de los olores y sabores de dichas plantas, y como ya mencioné previamente, su degradación origina compuestos con propiedades antimicrobianas, antitumorales, pesticidas, etc.

Los **tiosulfatos** son propios del género *Allium*, dentro del cual hallamos especies como el ajo, la cebolla, el puerro, el cebollino, entre otras varias (**Fig. 16**). Quizá el tiosulfato más conocido sea la aliina, y el producto de su hidrólisis la alicina, característicos del ajo. Esta hidrólisis es producida por la enzima aliinasa. La enzima y la aliina se encuentran separadas en el ajo, y es cuando éste sufre un golpe o un corte cuando se juntan y se forma la alicina.

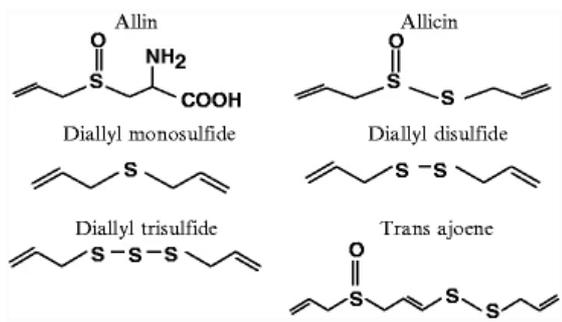


Figura 16. Estructura de los principales tiosulfatos: aliina, alicina, ajoeno y dialil-mono, di, y trisulfuro. Fuente: Sagdic y Tornuk, 2012.

Aún hoy, varios de sus mecanismos de acción permanecen desconocidos, así como el porqué de su actividad antiviral.

La actividad antibacteriana de la alicina es más bacteriostática que bactericida. Su mecanismo bacteriostático se cree que reside en la inhibición completa de la síntesis de RNA, y parcial para el DNA y proteínas (Feldberg *et al.*, 1988). Un amplio espectro de bacterias Gram+ y Gram- se ve afectado por sus efectos: *Bacillus*, *Salmonella*, *Staphylococcus*, *S. dysenteriae*, *V. cólera*, etc.

También es remarcable su actividad antifúngica. La alicina puede impedir el crecimiento de biofilm de *Candida albicans*, mediante inhibidores del quorum sensing; y alterar su membrana plasmática.

Tabla 2. Resumen de los principales tiosulfatos y sus valores de MIC para su actividad antifúngica. Fuente: Sagdic y Tornuk, 2012.

Antifungal organosulfur compounds	Fungi	MIC value (µg/mL)
Ajoene	<i>A. niger</i>	16.6
	<i>Candida albicans</i>	7.6
Ajoene	<i>C. albicans</i>	13
	<i>S. cerevisiae</i>	12
Allicin	<i>A. niger</i>	30.9
	<i>C. albicans</i>	17.3
Z-10-devinylajoene	<i>S. cerevisiae</i>	80
Z-ajoene	<i>S. cerevisiae</i>	20
Z-10-devinylajoene	<i>S. cerevisiae</i>	75
Allicin	<i>C. albicans</i> <sup>a</sup>	0.3–0.8
	<i>C. parapsilosis</i>	0.15

En levaduras como *S. cerevisiae*, actúa como una toxina disruptora del ambiente redox, induciéndola apoptosis y causando necrosis celular por el exceso de oxidación (Choo *et al.*, 2020).

Los efectos de la alicina también son perjudiciales para las células de la planta, por lo que sus tejidos no pueden permanecer expuestos demasiado tiempo (Leontiev *et al.*, 2018).

La alicina es el tiosulfonato más estudiado, pero existen otros con función antimicrobiana, como el **ajoeno**, con sus dos isoformas (Z-ajoeno y E-ajoeno). La actividad antibacteriana de estos compuestos se ha comprobado en Gram+ y Gram-, siendo los valores de MIC de 5-20 microgramos/ml para Gram+ y 100-160 microgramos/ml para Gram-. También se demostró que el Z-ajoeno tiene una actividad ligeramente superior (Nakamoto *et al.*, 2020). El ajoeno es eficaz a su vez contra hongos como *Candida* y *Aspergillus niger* (Tabla 2).

En este apartado, es preciso mencionar los compuestos conocidos como **dialil-sulfuros**. Son los componentes mayoritarios del aceite o extracto de ajo. Varían entre sí en función del número de grupos sulfuro que presentan: dialil-monosulfuro, disulfuro, trisulfuro y hasta nueve azufres; aunque los más frecuentes presentan cuatro o menos.

Estudiando el potencial antibacteriano, se concluyó que los valores de MIC para cada compuesto varían en función de la especie, aunque eran progresivamente menores conforme más sulfuros tenía el compuesto (Rattanachaikunsopon y Phumkhachorn, 2009). Se ha comprobado que el dialil-disulfuro inhibe la formación de biofilm en *Pseudomonas spp.*, suprimiendo la expresión de genes clave para el quorum sensing (*lasI*, *lasR*, *rhlI*, *rhlR*, *pqsA* y *pqsR*) (Li *et al.*, 2018).

Cuando comenzamos a explicar los OSC, mencionamos la existencia de los tiosulfonatos, presentes en el género *Allium*, pero también los **glucosinolatos**, propios del género *Brassica* (Fig. 17). Los glucosinolatos son compuestos presentes en dieciséis familias de dicotiledóneas que incluyen un gran número de especies comestibles. Es un grupo pequeño pero diverso de más de 130 productos que contienen nitrógeno y azufre que se encuentran casi exclusivamente en las plantas crucíferas (*Brassicaceae*).

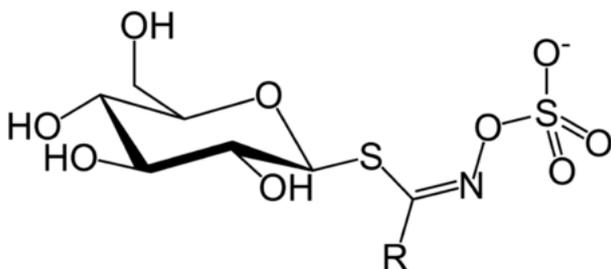


Figura 17. Esqueleto principal de los glucosinolatos. Cada compuesto presenta un radical `R` diferente.

Los glucosinolatos han mostrado actividad antimicrobiana frente a una amplia gama de microorganismos. Estos compuestos se descomponen por la acción de la enzima mirosinasa, dando lugar a productos como los isotiocianatos. Estos isotiocianatos han demostrado inhibir el crecimiento de bacterias y hongos patógenos. Algunos estudios han

revelado que los glucosinolatos actúan de manera sinérgica con los antibióticos convencionales, mejorando su efecto y combatiendo la resistencia microbiana (Favela-González *et al.*, 2020).

Un estudio realizado en la coliflor (*Brassica oleracea* var. *botrytis*) evaluó su actividad antimicrobiana. Los resultados mostraron actividad contra ciertos microorganismos, siendo más efectivas contra *E. coli* y *K. pneumoniae*. Las bacterias Gram-positivas fueron sensibles a todas las muestras, excepto las de hojas. Las muestras de tallos también inhibieron el crecimiento de hongos. Dado que estas muestras contienen altos porcentajes de glucosinolatos y sus productos de degradación o volátiles, se destaca la importancia de estudiar la correlación entre la composición química de los volátiles y su actividad antimicrobiana (Hifnawy *et al.*, 2013).

Con el objetivo de mencionar algún compuesto específico, es conocido el **L-sulforafano** (LSF) (**Fig. 18**), un compuesto presente en ciertos alimentos, especialmente en el brócoli (*Brassica oleracea* var. *italica*). El LSF se conoce por sus efectos, antiinflamatorios, antioxidantes y anticarcinógenos, aunque también posee propiedades antimicrobianas prometedoras.

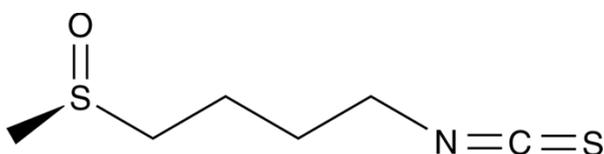


Figura 18. Estructura del L-Sulforafano.

Un estudio demostró que el LSF tiene efectos bactericidas contra distintos serotipos de *H. influenzae* (Hib y NTHi), así como propiedades antivirales contra el virus respiratorio sincicial humano (VSR) en modelos celulares humanos relevantes. Se observó que el LSF inhibió significativamente el crecimiento de las bacterias Gram negativas NTHi y Hib, pero no afectó a las bacterias Gram positivas *S. pneumoniae* y *S. pyogenes* (Mazarakis *et al.*, 2021). La actividad antibacteriana del LSF parece depender del patógeno específico.

## 5 CONCLUSIONES

Históricamente, sabemos que las plantas han sido la base de la medicina moderna, pero en las últimas décadas han caído en una especie de 'olvido' o 'ignorancia' por parte de la comunidad de investigadores de nuevos antibióticos, quienes durante este tiempo han estado centrados en la obtención de nuevas fórmulas puramente sintéticas, mediante

experimentación en un laboratorio. Además, todo ello se une, como sabemos, a la actual problemática de resistencia a los antibióticos, de forma que las bacterias cada vez son más difíciles de combatir.

Es por ello que un aspecto que se puede sacar en claro tras la elaboración de esta revisión es que las plantas son uno de los principales, si no el principal pilar sobre el que asentar el trabajo e investigación para el descubrimiento de fármacos que nos ayuden a combatir la enorme problemática que tenemos actualmente con la adquisición de resistencia a los antibióticos convencionales. Las plantas son un grupo de organismos extremadamente diverso, con infinidad de taxones distintos y por tanto de propiedades diferentes. Además, este trabajo sirve para apreciar la magnitud de la gran cantidad de compuestos distintos que fabrican las plantas, con multitud de usos y aplicaciones en desarrollo.

Los compuestos vegetales estudiados en esta revisión bibliográfica han demostrado una amplia gama de mecanismos de acción que contribuyen a su actividad antimicrobiana. Estos mecanismos incluyen la interferencia con la síntesis de la pared celular bacteriana. Los compuestos con este mecanismo mayoritariamente actúan como inhibidores de EPs, como por ejemplo la piperina, el resveratrol, flavonas e isoflavonas como la baicaleína o el kaempferol. No obstante, también hay compuestos como el carvacrol que actúan a nivel de la membrana, pero ocasionando otros efectos como pérdida de fuerza protón-motriz y alteraciones en el gradiente de pH transmembrana. Además, se ha observado que muchos compuestos vegetales inhiben la síntesis de proteínas. Un buen ejemplo son las chalconas, capaces de inhibir el operón que controla los genes de virulencia en *S. aureus* mediante la inhibición de la proteína activadora del operón, o bien inhiben la proteína FtsZ esencial para la división celular en bacterias. El eugenol a su vez actúa como inhibidor de ATPasas. También se ha identificado la capacidad de algunos compuestos para impedir la síntesis de ácidos nucleicos mediante la inhibición de enzimas clave en los microorganismos. Se han repasado múltiples compuestos con potencial para inhibir las enzimas responsables de la replicación y transcripción en bacterias, como la berberina, las quinolonas o las ramiflorinas.

En resumen, una de las mejores estrategias de las que disponemos a día de hoy para combatir la resistencia a los antibióticos sería poner de nuevo el foco en las plantas como objeto de investigación para obtener nuevos fármacos que se puedan emplear solos o

junto con otros existentes para combatir las infecciones cada vez más resistentes, pues ha quedado demostrado que existen infinidad de compuestos distintos procedentes de plantas, con diversos mecanismos de acción, de manera que son múltiples las posibilidades de investigar y obtener compuestos que nos ayuden a combatir las infecciones cada vez más resistentes

## 6 REFERENCIAS

- Abdullah, M. I. et al. (2014) "Synthesis, characterization, theoretical, anti-bacterial and molecular docking studies of quinoline based chalcones as a DNA gyrase inhibitor", *Bioorganic chemistry*, Volumen 54, pp. 31-37. doi: 10.1016/j.bioorg.2014.03.006.
- Alekshun, M. N. y Levy, S. B., (2007). "Molecular Mechanisms of Antibacterial Multidrug Resistance." *Cell*. Volumen 128, pages 1037–1050. [Consultado el 10 de noviembre de 2022]. doi: 10.1016/j.cell.2007.03.004
- Allen, N.E. y Nicas, T.I., (2003). "Mechanism of action of oritavancin and related glycopeptide antibiotics." *FEMS Microbiology Reviews* Volumen: 26, pages 511–532. [Consultado el 7 de noviembre de 2022]. doi: 10.1111/j.1574-6976.2003.tb00628.x
- Alós, J.-I. (2009). "Quinolones", *Enfermedades infecciosas y microbiología clinica*, Volumen 27, páginas 290–297. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2009.03.001>
- Becker, B. y Cooper, M.A., (2012). "Aminoglycoside Antibiotics in the 21st Century." *ACS Chemical Biology*. Volumen 8, pages 105–115. [Consultado el 9 de noviembre de 2022]. doi: 10.1021/cb3005116
- Blair, J. M. A. et al. (2015) "Molecular mechanisms of antibiotic resistance", *Nature reviews. Microbiology*. Volumen 13, pages 42–51. doi: 10.1038/nrmicro3380.
- Bozdogan, B. y Appelbaum, P. C. (2004). "Oxazolidinones: activity, mode of action, and mechanism of resistance". *International Journal of Antimicrobial Agents*, Volumen 23, páginas 113–119. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2003.11.003>
- Choo, S. et al. (2020) "Review: antimicrobial properties of allicin used alone or in combination with other medications", *Folia microbiologica*, 65(3), pp. 451–465. doi: 10.1007/s12223-020-00786-5.
- Connor, E.E., (1998). "Sulfonamide antibiotics." *Primary Care Update for OB/GYNs* Volumen 5, pages 32–35. [Consultado el 9 de noviembre de 2022]. doi: 10.1016/s1068-607x(97)00121-2
- Cowan, M.M. (1999) "Plant products as antimicrobial agents." *Clin Microbiology Review* Volumen 12 páginas 64–82.
- Cushnie, T. P. T., Cushnie, B. y Lamb, A. J. (2014) "Alkaloids: an overview of their antibacterial, antibiotic-enhancing and antivirulence activities", *International journal of antimicrobial agents*. Volumen 44, pp. 377-386. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2014.06.001.
- Dan, W. y Dai, J. (2020) "Recent developments of chalcones as potential antibacterial agents in medicinal chemistry", *European journal of medicinal chemistry*, Volumen 187, p. 111980. doi: 10.1016/j.ejmech.2019.111980.
- De Souza, S. M., Delle Monache, F. y Smânia, A., Jr (2005) "Antibacterial activity of coumarins", *Zeitschrift für Naturforschung. C, Journal of biosciences*, Volumen 60, pp. 693-700. doi: 10.1515/znc-2005-9-1006.
- Escobar, A. et al. (2020) "Thymol bioactivity: A review focusing on practical applications", *Arabian journal of chemistry*, Volumen 13, pp. 9243-9269. doi: 10.1016/j.arabjc.2020.11.009.
- Favela-González, K. M., Hernández-Almanza, A. Y., & De la Fuente-Salcido, N. M. (2020). "The value of bioactive compounds of cruciferous vegetables (*Brassica*) as antimicrobials and antioxidants: A review", *Journal of Food Biochemistry*, Volumen 44 <https://doi.org/10.1111/jfbc.13414>
- Fazly-Bazzaz, B.S., Sarabandi, S., Khameneh, B. y Hosseinzadeh, H. (2016) "Effect of Catechins, green tea extract and Methylxanthines in combination with gentamicin against *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa*: - combination therapy against resistant bacteria." *Pharmacopuncture*. Volumen 19 páginas 8-12.

- Gaynor, M. y Mankin, A. S., (2012). “Macrolide Antibiotics: Binding Site, Mechanism of Action, Resistance.” *Frontiers in Medicinal Chemistry* Volumen 2. pages 21–35. [Consultado el 7 de noviembre de 2022]. doi: 10.2174/978160805205910502010021
- Golkar, T., Zieliński, M. y Berghuis, A. M. (2018) “Look and outlook on enzyme-mediated macrolide resistance”, *Frontiers in microbiology*. Volumen 9, página 1942. doi: 10.3389/fmicb.2018.01942.
- González-Lamothe, R. et al. (2009) “Plant antimicrobial agents and their effects on plant and human pathogens”, *International journal of molecular sciences*, Volumen 10, pp. 3400–3419. doi: 10.3390/ijms10083400.
- Grayer, R. J. y Kokubun, T. (2010) “ChemInform abstract: Plant-fungal interactions: The search for phytoalexins and other antifungal compounds from higher plants”, *ChemInform*, Volumen 32. doi: 10.1002/chin.200134268.
- Griffith, E. C. et al. (2018) “The structural and functional basis for recurring sulfa drug resistance mutations in staphylococcus aureus dihydropteroate synthase”, *Frontiers in microbiology*, Volumen 9, p. 1369. doi: 10.3389/fmicb.2018.01369.
- Gutiérrez-del-Río, I., Fernández, J. y Lombó, F. (2018) “Plant nutraceuticals as antimicrobial agents in food preservation: terpenoids, polyphenols and thiols”, *International journal of antimicrobial agents*. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2018.04.024.
- Hagel, J. M. y Facchini, P. J. (2013) “Benzylisoquinoline alkaloid metabolism: a century of discovery and a brave new world”, *Plant & cell physiology*, Volumen 54, pp. 647-672. doi: 10.1093/pcp/pct020.
- Haq, I-U. et al. (2021) “Piperine: A review of its biological effects”, *Phytotherapy research: PTR*, Volumen 35, pp. 680-700. doi: 10.1002/ptr.6855.
- Hifnawy, M. S., Abdel Salam, R. M., Rabeh, M. A., & Aboseada, M. A. (2013). “Glucosinolates, Glycosidically Bound Volatiles and Antimicrobial Activity of Brassica oleraceae Var. Botrytis, (Soultany Cultivar)”, *Journal of Biology, Agriculture and Healthcare*, Volumen 3.
- Higgins, P., Fluit, A. y Schmitz, F., (2003). “Fluoroquinolones: Structure and Target Sites.” *Current Drug Targets*. Volumen 4, pages 181–190. [Consultado el 9 de noviembre de 2022]. doi: 10.2174/1389450033346920
- Holler, J. G. et al. (2012) “Chalcone inhibitors of the NorA efflux pump in Staphylococcus aureus whole cells and enriched everted membrane vesicles”, *Bioorganic & medicinal chemistry*, Volumen 20, pp. 4514-4521. doi: 10.1016/j.bmc.2012.05.025.
- J., S. Negi. et al. (2014) “Quantification of reserpine content and antibacterial activity of Rauvolfia serpentina (L.) Benth. ex Kurz”, *African journal of microbiology research*, Volumen 8, pp. 162-166. doi: 10.5897/ajmr2013.5847.
- Kapoor, G., Saigal, S. y Elongavan A. (2017) “Action and resistance mechanisms of antibiotics: A guide for clinicians” *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. Volumen 33 páginas 300-305. doi: 10.4103/joacp.JOACP\_349\_15
- Khameneh, B. et al. (2015) “Investigation of the antibacterial activity and efflux pump inhibitory effect of co-loaded piperine and gentamicin nanoliposomes in methicillin-resistant Staphylococcus aureus”, *Drug development and industrial pharmacy*, Volumen 41, pp. 989-994. doi: 10.3109/03639045.2014.920025.
- Khameneh, B., Diab, R., Ghazvini, K., Sedigheh, B. y Bazzaz, F. (2016) “Breakthroughs in bacterial resistance mechanisms and the potential ways to combat them”, *Microbial Pathogenesis*. Volumen 95, páginas 32-42.
- Khameneh, B., Iranshahy, M., Soheili, V. y Fazly Bazzaz, B. S., (2019). “Review on plant antimicrobials: a mechanistic viewpoint.” *Antimicrobial Resistance & Infection Control* Volumen 8. [Consultado el 14 de noviembre de 2022]. doi: 10.1186/s13756-019-0559-6
- Kořton, A. et al. (2022) “Biosynthesis regulation of folates and phenols in plants”, *Scientia horticultrae*, Volumen 291, p. 110-161. doi: 10.1016/j.scienta.2021.110561.
- Landman, D., Georgescu, C., Martin, D. A. y Quale, J., (2008). “Polymyxins Revisited.” *Clinical Microbiology Reviews*. Volumen 21, pages 449–465. [Consultado el 10 de noviembre de 2022]. doi: 10.1128/cmr.00006-08
- Lattanzio V., (2013) “Phenolic compounds: Introduction”. *Nat. Prod*. Volumen 50, pp. 1543-1580.
- Leontiev R, Hohaus N, Jacob C, Gruhlke MCH, Slusarenko AJ (2018) “A comparison of the antibacterial and antifungal activities of thiosulfinate analogues of allicin”. *Scientific Reports* Volumen 8, pp. 1-19. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-25154-9>

- Li, W.-R., Ma, Y.-K., Shi, Q.-S., Xie, X.-B., Sun, T.-L., Peng, H., & Huang, X.-M. (2018). "Diallyl disulfide from garlic oil inhibits *Pseudomonas aeruginosa* virulence factors by inactivating key quorum sensing genes", *Applied Microbiology and Biotechnology*, Volumen 102, pp. 7555–7564. <https://doi.org/10.1007/s00253-018-9175-2>
- Li, X.Z. y Nikaido, H., (2009). "Efflux-Mediated Drug Resistance in Bacteria." *Drugs*. Volumen 69, pages 1555–1623. [Consultado el 10 de noviembre de 2022]. doi: 10.2165/11317030-000000000-00000
- Liu, H. et al. (2020) "Novel coumarin-thiazolyl ester derivatives as potential DNA gyrase Inhibitors: Design, synthesis, and antibacterial activity", *Bioorganic chemistry*, Volumen 100, p. 103907. doi: 10.1016/j.bioorg.2020.103907.
- Markley, J. L. y Wencewicz, T. A. (2018) "Tetracycline-inactivating enzymes", *Frontiers in microbiology*. Volumen 9, p. 1058. doi: 10.3389/fmicb.2018.01058.
- Mazarakis, N *et al.* (2021). "The effects of the dietary compound L-sulforaphane against respiratory pathogens", *International Journal of Antimicrobial Agents*, Volumen 58. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2021.106460>
- Mohammadi Nejad, S., Özgüneş, H. y Başaran, N. (2017) "Pharmacological and toxicological properties of eugenol", *Turkish journal of pharmaceutical sciences*, Volumen 14, pp. 201-206. doi: 10.4274/tjps.62207.
- Morrison, J., (2012). "The staphylococcal accessory regulator, SarA, is an RNA-binding protein that modulates the mRNA turnover properties of late-exponential and stationary phase *Staphylococcus aureus* cells." *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* Volumen 2. [Consultado el 11 de noviembre de 2022]. doi: 10.3389/fcimb.2012.00026
- Nakamoto, M. et al. (2020) "Antimicrobial properties of hydrophobic compounds in garlic: Allicin, vinyl dithiin, ajoene and diallyl polysulfides", *Experimental and therapeutic medicine*, Volumen 19, pp. 1550–1553. doi: 10.3892/etm.2019.8388.
- Nikaido, H. y Zgurskaya, H. I., (2001). "AcrAB and Related Multidrug Efflux Pumps of *Escherichia coli*" *Journal of Molecular Microbiology and Biotechnology*. Volumen 3. Pages 215-218. [Consultado el 14 de noviembre de 2022].
- O'Rourke, A., Beyhan, S., Choi, Y., Morales, P., Chan, A. P., Espinoza, J. L., Dupont, C. L., Meyer, K. J., Spoering, A., Lewis, K., Nierman, W. C. y Nelson, K. E., (2020). "Mechanism-of-Action Classification of Antibiotics by Global Transcriptome Profiling". *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. [Consultado el 9 de noviembre de 2022]. doi: 10.1128/aac.01207-19
- Ochs, M. M., McCusker, M. P., Bains, M. y Hancock, R. E. W., (1999). "Negative Regulation of the *Pseudomonas aeruginosa* Outer Membrane Porin OprD Selective for Imipenem and Basic Amino Acids." *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. Volumen 43, pages 1085–1090. [Consultado el 14 de noviembre de 2022]. doi: 10.1128/aac.43.5.1085
- Osbourn, A.E. (1996) "Preformed antimicrobial compounds and plant defense against fungal attack." *Plant Cell*. Volumen 8, p. 1821. doi: 10.2307/3870232.
- Paul C. Chikezie, Chiedozi O. Ibegbulem and Ferdinand N. Mbagwu, (2015). "Bioactive Principles from Medicinal Plants." *Research Journal of Phytochemistry*, Volumen 9, pp. 88-115.
- Paulo, L. et al. (2010) "Antimicrobial activity and effects of resveratrol on human pathogenic bacteria", *World Journal of Microbiology and Biotechnology*, Volumen 26, pp. 1533-1538. doi: 10.1007/s11274-010-0325-7.
- Pedras, M. S. C. y Yaya, E. E. (2015) "Plant chemical defenses: are all constitutive antimicrobial metabolites phytoanticipins?", *Natural product communications*. Volumen 10, pp. 209–218. doi: 10.1177/1934578x1501000142.
- Pedras, M.S.C., Chumala, P.B., Jin, W., Islam, M.S. y Hauck, D.W., (2009). "The phytopathogenic fungus *Alternaria brassicicola*: Phytotoxin production and phytoalexin elicitation." *Phytochemistry* Volumen 70, pages 394–402. [Consultado el 10 de noviembre de 2022]. Disponible en: doi: 10.1016/j.phytochem.2009.01.005
- Rattanachaikunsopon, P. y Phumkhachorn, P. (2009) Shallot (*Allium ascalonicum* L.) oil: Diallyl sulfide content and antimicrobial activity against food-borne pathogenic bacteria, Academicjournals.org.
- Reza, A., Sutton, J.M. y Miraz-Rahman, K. (2019) "Effectiveness of Efflux Pump Inhibitors as Biofilm Disruptors and Resistance Breakers in Gram-Negative (ESKAPEE) Bacteria", *Antibiotics 2019. MDPI*. doi.org/10.3390/antibiotics8040229
- Roberts, M. F. (2013) "Alkaloids: Biochemistry, ecology, and medicinal applications." 1998.a ed. Nueva York, NY, Estados Unidos de América: Springer.

- Sagdic, O. y Tornuk, F. (2012) “Antimicrobial properties of organosulfur compounds”, *Dietary Phytochemicals and Microbes*. Volumen 1, pp. 127–156.
- Salehi, B. et al. (2018) “Thymol, thyme, and other plant sources: Health and potential uses”, *Phytotherapy research: PTR*, Volumen 32, pp. 1688-1706. doi: 10.1002/ptr.6109.
- Scheffers, D.J. y Pinho, M.G., (2005). “Bacterial Cell Wall Synthesis: New Insights from Localization Studies.” *Microbiology and Molecular Biology Reviews* Volumen 69, pages 585–607. [Consultado el 3 de noviembre de 2022]. doi: 10.1128/mmbr.69.4.585-607.2005
- Sharifi-Rad, M. et al. (2018) “Carvacrol and human health: A comprehensive review”, *Phytotherapy research: PTR*, Volumen 32, pp. 1675-1687. doi: 10.1002/ptr.6103.
- Silhavy, T. J., Kahne, D., & Walker, S. (2010). “The bacterial cell envelope.” *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, Volumen 2. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a000414>
- Sridevi, D., Shankar, C., Prakash, P., Park, J.H., Thamaraiselvi, K. (2017) “Inhibitory effects of reserpine against efflux pump activity of antibiotic resistance bacteria” *Chemical biology letters*. Volumen 4. pp. 69-72.
- Stermitz, F. R. et al. (2000) “Synergy in a medicinal plant: antimicrobial action of berberine potentiated by 5'-methoxyhydrocarpin, a multidrug pump inhibitor”, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, Volumen 97, pp. 1433-1437. doi: 10.1073/pnas.030540597.
- Tanaka, J. C. A. et al. (2006) “Antibacterial activity of indole alkaloids from *Aspidosperma ramiflorum*”, *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, Volumen 39, pp. 387-391. doi: 10.1590/s0100-879x2006000300009.
- Tenover, F.C. (2006). “Mechanisms of Antimicrobial Resistance in Bacteria.” *The American Journal of Medicine*. Volumen 119, pages 3—10. [Consultado el 10 de noviembre de 2022]. doi: 10.1016/j.amjmed.2006.03.011
- Ulanowska, M. y Olas, B. (2021) “Biological properties and prospects for the application of eugenol-A review”, *International journal of molecular sciences*, Volumen 22, p. 3671. doi: 10.3390/ijms22073671.
- Vandevelde, N.M., Tulkens, P.M., Van Bambeke, F. (2016) “Modulating antibiotic activity towards respiratory bacterial pathogens by co-medications: a multi-target approach.”, *Drug Discov Today*. Volumen 21, páginas14–29.
- VanEtten, H. D. et al. (1994) “Two classes of plant antibiotics: Phytoalexins versus ‘phytoanticipins’”, *The plant cell*. Volumen 6, p. 1191. doi: 10.2307/3869817.
- Veldhuizen, E. J. A., Tjeerdsma-van Bokhoven, J. L. M., Zweijtzer, C., Burt, S. A. y Haagsman, H. P. (2006). “Structural requirements for the antimicrobial activity of carvacrol”, *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, Volumen 54, pp. 1874–1879. <https://doi.org/10.1021/jf052564y>
- Vila, J., Martí, S. y Sánchez-Céspedes, J., (2007). “Porins, efflux pumps and multidrug resistance in *Acinetobacter baumannii*.” *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. Volumen 59, pages 1210–1215. [Consultado el 14 de noviembre de 2022]. doi: 10.1093/jac/dk1509
- Vuolo M.M, Silva V.L., Junior M.R., (2019). “Phenolic Compounds: Structure, Classification, and Antioxidant Power.” *Bioactive Compounds*, Volumen 1, pp. 33-50. doi: 10.1016/B978-0-12-814774-0.00002-5
- Walsh, C. (2000). “Molecular mechanisms that confer antibacterial drug resistance.” *Nature* Volumen 406, pages 775–781. [Consultado el 10 de noviembre de 2022]. doi: 10.1038/35021219
- World Health Organization (2022) *The Global Health Observatory. Fact sheets*. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance> [Consultado el 2 de noviembre de 2022]
- Xiao-Xia, W., Zan, K., Shi, S.P., WuZeng, K., Jiang, Y., Guan, Y., Xiao, C.L., Gaoa, H.Y., Wua, L.P., Tu, P.F. (2013) “Quinolone alkaloids with antibacterial and cytotoxic activities from the fruits of *Evodia rutaecarpa*” *Phytotherapy*. Volumen 87. pp. 1-7. doi: 10.1016/j.fitote.2013.04.007
- Yan, Y. et al. (2021) “Research progress on antibacterial activities and mechanisms of natural alkaloids: A review”, *Antibiotics*. Volumen 10, p. 318. doi: 10.3390/antibiotics10030318.
- Yu, H.-H. et al. (2005) “Antimicrobial activity of berberine alone and in combination with ampicillin or oxacillin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*”, *Journal of medicinal food*, Volumen 8, pp. 454-461. doi: 10.1089/jmf.2005.8.454.