

Artículo recibido 15 de febrero de 2024.

Artículo aceptado 15 de mayo de 2024.

Artículo publicado 31 de octubre de 2024.

Antimicrobianos de origen vegetal: selección, cuantificación y estrategias para mejorar la actividad

Torres, Carola A.^{1,2}; Nuñez, María B.^{1,2}; Gonzalez, Ana M.³; Zampini, Iris C.⁴

¹Universidad Nacional del Chaco Austral. ²Instituto de Investigaciones en Procesos Tecnológicos Avanzados (INIPTA, CONICET-UNCAUS). Comandante Fernández N° 755, CP 3700, Presidencia Roque Sáenz Peña, Chaco.

carito@uncaus.edu.ar mbnunez@uncaus.edu.ar

³Instituto de Botánica del Nordeste. Sargento Juan Bautista Cabral 2131, W3402BKG, Corrientes.

anitama39@gmail.com

⁴Instituto de Bioprospección y Fisiología Vegetal (INBIOFIV, CONICET-UNT). Facultad de Ciencias Naturales e IML. Universidad Nacional de Tucumán. Gral. José de San Martín N° 1545, San Miguel de Tucumán. Tucumán.

zampini@csnat.unt.edu.ar

ORCID Carola Analía Torres 0000-0003-1772-7786

ORCID María Beatriz Nuñez 0000-0001-9099-9724

ORCID Ana María Gonzalez 0000-0002-9311-0967

ORCID Iris Catiana Zampini 0000-0001-7941-1678

Resumen

Las enfermedades infecciosas causadas por diversos patógenos microbianos afectan cada año a un gran porcentaje de la población. Estas enfermedades microbianas que se propagan rápidamente son un gran problema en diversos ámbitos de la salud, que se ve incrementado por el fenómeno de la resistencia antimicrobiana. Los antimicrobianos existentes no son completamente eficaces, lo cual limita su aplicación en entornos clínicos. Actualmente se están estudiando antimicrobianos de origen natural derivados de plantas y otras fuentes. Se ha demostrado que estos compuestos usados individualmente o combinados con antimicrobianos tradicionales podrían ser eficaces

contra una variedad de microorganismos patógenos, incluso aquellos resistentes a múltiples antibióticos. Este artículo ofrece una revisión de los avances realizados en esta temática por el grupo de Investigación en Productos Naturales y Desarrollo Galénico de la Universidad Nacional del Chaco Austral (UNCAUS) trabajando con especies vegetales del nordeste argentino.

Palabras clave: Bignoniaceae, bacterias multirresistentes, sinergismo antibacteriano

Abstract

Antimicrobials of plant origin: selection, quantification and strategies to improve their activity

Infectious diseases caused by various microbial pathogens affect a large number of people each year. These rapidly spreading microbial diseases are a major problem in various areas of health, which is increased by the antimicrobial resistance. Antimicrobials available are not completely effective, limiting their application in clinical environment. Antimicrobials of natural origin derived from plants and other sources are currently being studied. It has been shown that these compounds used individually or in combination with traditional antimicrobials could be effective against a variety of pathogenic microorganisms, including those resistant to multiple drugs. In this article, we provide a review of the progress made in this topic by the Natural Products and Galenic Development group of the National University of Austral Chaco working with plant species from northeastern Argentina.

Keywords: Bignoniaceae, multi-resistant bacteria, antibacterial synergism.

INTRODUCCIÓN

La diseminación mundial de bacterias multirresistentes (BMR) ha reducido drásticamente la eficacia de los agentes antibacterianos, aumentando así los fracasos terapéuticos (Chokshi et al., 2019). Una de las estrategias para superar el problema es el desarrollo de sustancias nuevas y no tóxicas basadas en plantas capaces de atacar a las BMR (Zaid et al., 2010). En las últimas décadas se ha intensificado la búsqueda de antibacterianos derivados de plantas, a medida que aumenta la resistencia bacteriana a los antibióticos y no surgen nuevos clínicamente útiles (Bubonja-Šonje et al., 2020).

Las plantas como medicina se utilizan desde la antigüedad en todo el mundo. Dependiendo de sus estructuras químicas, los compuestos antimicrobianos vegetales se agrupan en varias categorías, incluidos terpenoides, alcaloides, y compuestos que contienen azufre y polifenoles (Khameneh et al., 2019). La variedad estructural de sustancias generadas a partir de plantas es enorme y la propiedad antimicrobiana que ejercen contra diferentes microorganismos patógenos está influenciada por su estructura química. Las moléculas fenólicas son metabolitos secundarios de las plantas que representan un claro ejemplo de diversidad de estructuras químicas. Se supone que los grupos hidroxilo ($-OH$) de los fenólicos tienen un impacto inhibitorio, ya que dichos compuestos pueden interactuar con la membrana bacteriana, alterando la estructura de la misma y provocando fugas de componentes celulares (Qadri et al., 2022). Estos compuestos químicos son bastante conocidos no sólo por sus características antibacterianas sino también por las antifúngicas (Swamy et al., 2016). De hecho, los metabolitos secundarios de las plantas son una fuente natural de diversos compuestos químicos con propiedades antifúngicas, promovidos por la intensa presión evolutiva ejercida por los patógenos microbianos en el medio ambiente (Melo e Silva et al., 2009). El proceso de identificación de dichos compuestos en una especie vegetal incluye la separación y el reconocimiento mediante técnicas analíticas (de Oliveira Santos et al., 2018).

El objetivo de este trabajo es presentar una revisión de los avances realizados en esta temática por el grupo de Investigación en Productos Naturales y Desarrollo Galénico de la Universidad Nacional del Chaco Austral trabajando con especies vegetales del nordeste argentino.

SELECCIÓN DE PLANTAS CON PROPIEDADES ANTIMICROBIANAS

El primer paso en la búsqueda de alternativas antimicrobianas de origen vegetal es la selección de la especie vegetal y del o de los órgano/s de la planta a analizar. Esto dependerá de los antecedentes etnobotánicos o de la información bibliográfica disponible. Luego se recolecta el material vegetal, se preparan y

caracterizan químicamente los extractos y se realizan pruebas de actividad antimicrobiana frente a diferentes microorganismos (cepas patrones y aislamientos clínicos).

Para detectar la actividad antimicrobiana se cuenta con diferentes métodos, entre ellos, métodos cualitativos, tales como los métodos de difusión en agar y bioautografía, y métodos cuantitativos, como el método de macrodilución o el de microdilución en caldo, para determinar los valores de concentración inhibitoria mínima (CIM) y concentración bactericida/fungicida mínima (CBM/CFM) (Fankam & Kuete, 2023). La bioautografía se emplea como técnica preliminar para la selección de plantas con potencial actividad antimicrobiana y también para realizar el aislamiento bioguiado de compuestos antimicrobianos (Nostro et al., 2000).

En la Universidad Nacional del Chaco Austral, se viene trabajando desde el año 2011 en la búsqueda de antimicrobianos de origen vegetal. Inicialmente el estudio abarcó 20 especies diferentes de enredaderas de la familia *Bignoniaceae* que crecen en el nordeste de Argentina (Chaco, Corrientes y Misiones) y se realizó en colaboración con investigadoras de Corrientes y Tucumán. Esta familia de plantas se seleccionó por tener representantes de uso popular para el tratamiento de infecciones (Torres, 2015).

Se usaron las hojas secas y se prepararon infusiones y extractos hidroalcohólicos (tinturas) obtenidos por maceración en frío. Todas las plantas mostraron la presencia de terpenoides, fenoles y flavonoides. El cribado cualitativo de actividad antimicrobiana frente a bacterias patógenas humanas del género *Staphylococcus* mostró que las infusiones no eran activas, mientras que las tinturas fueron capaces de inhibir el crecimiento bacteriano. Gracias a las pruebas cualitativas, se seleccionaron siete tinturas de sendas especies (*Adenocalymma marginatum*, *Amphilophium vauthieri*, *Cuspidaria convoluta*, *Dolichandra dentata*, *Fridericia caudigera*, *F. chica*, *Tanaecium selloi*) para la cuantificación de la actividad antibacteriana y se determinaron los valores de CIM y CBM. En este estudio, se informó por primera vez la actividad antibacteriana de algunas de las especies que apoyarían su uso en el tratamiento de infecciones con bacterias del género *Staphylococcus* (Torres et al., 2013).

CUANTIFICACIÓN DE LA ACTIVIDAD ANTIMICROBIANA

En un trabajo posterior, se evaluó el efecto antimicrobiano de los siete extractos activos frente a doce aislamientos clínicos de *S. aureus* procedentes del Hospital 4 de Junio Ramón Carrillo de la ciudad de Presidencia Roque Sáenz Peña (Chaco) y los cuatro más eficaces se probaron frente a cuatro cepas de levaduras del género *Candida* procedentes del Hospital Huguito Ramírez de Colonia Aborígen (Chaco) (Torres et al., 2018). Los valores de CIM, CBM/CFM obtenidos se muestran en las Tablas 1 y 2. Como puede observarse, los valores de CIM de todos los extractos fueron casi cuatro veces más bajos que sus valores de CBM, demostrando que los mismos presentan un efecto del tipo bactericida. En general, una relación CBM/CIM menor o igual a cuatro indica un efecto bactericida de la sustancia de prueba (Mogana et al., 2020). Si bien estas especies han demostrado actividad antibacteriana contra bacterias Gram-positivas (Mogana et al., 2020), es la primera vez que se informó la actividad contra cepas de *Staphylococcus aureus* meticilino-resistentes (SAMR) procedentes de infecciones de la región. En particular, los resultados de las pruebas para *Candida albicans* y *C. parapsilosis* resistentes a fluconazol fueron interesantes (Tabla 2) siendo la tintura de *F. caudigera* la que proporcionó la mejor actividad comparando con los resultados de otros autores (Aligiannis et al., 2001), y podría ser una alternativa al fluconazol, antifúngico de referencia para el tratamiento de la candidiasis (Torres et al., 2018).

Tabla 1: Valores de CIM/CBM de los extractos frente a aislamientos clínicos de *S. aureus*.

Sa	Am	Av	Cc	Dd	Fc	Fch	Ts
3200	125/500*	250/1000*	250/500*	500/1000*	62.5/250*	250/1000*	500/1000*
3300	125/500*	250/1000*	250/500*	500/1000*	62.5/250*	250/1000*	500/1000*
5246	250/1000*	250/1000*	250/500*	500/1000*	125/500*	500/1000*	500/1000*
5289	250/1000*	125/1000	250/500*	500/1000*	62.5/250*	500/1000*	500/1000*
5307	125/500*	250/1000*	125/500*	250/1000*	125/250*	1000/1000*	500/1000*
5357	250/1000*	250/1000*	250/500*	500/1000*	125/500*	250/500*	500/1000*
5377	250/1000*	125/1000	125/500*	250/1000*	62.5/250*	500/1000*	250/1000*
5621	250/1000*	125/1000	250/500*	500/1000*	125/250*	500/1000*	250/1000*

5627	125/500*	250/1000*	250/1000*	250/1000*	125/500*	250/1000*	500/1000*
5632	250/1000*	250/1000*	250/500*	500/1000*	125/500*	500/1000*	500/1000*
5637	500/ND	500/ND	250/1000*	500/ND	125/500*	500/ND	1000/ND
5722	500/ND	1000/ND	250/1000*	1000/ND	125/500*	1000/ND	1000/ND

Valores expresados en μg de compuestos fenólicos/mL. ND: no detectada en el rango de concentraciones usadas (62,5–1000 μg de compuestos fenólicos/mL). *efecto bactericida (CBM/CIM \leq 4). Sa: *Staphylococcus aureus*, Am: *Adenocalymma marginatum*, Av: *Amphilophium vauthieri*, Cc: *Cuspidaria convoluta*, Dd: *Dolichandra dentata*, Fc: *Fridericia caudigera*, Fch: *Fridericia chica*, Ts: *Tanaecium selloi*.

Tabla 2: Valores de CIM/CFM de los extractos frente a aislamientos clínicos de especies del género *Candida*.

	Ca ATCC 10231	Ca	Cp ATCC 22019	Cp	Cg	Ct
Av	250/500	500/1000	500/ND	1000/ND	250/1000	250/1000
Cc	500/1000	500/1000	125/250	250/500	500/1000	250/1000
Fc	250/500	250/500	125/250	250/500	500/1000	250/500
Ts	500/ND	1000/ND	250/500	1000/ND	1000/ND	500/ND
Flu	>64	>64	8/16	64/>64	32/64	2/4

Valores expresados en μg de compuestos fenólicos/mL. ND: no detectada dentro de las concentraciones probadas (62,5–1000 μg de compuestos fenólicos /mL). Ca: *Candida albicans*, Cp: *Candida parapsilosis*, Cg: *Candida glabrata*, Ct: *Candida tropicalis*, Flu: fluconazol. Am: *Adenocalymma marginatum*, Av: *Amphilophium vauthieri*, Cc: *Cuspidaria convoluta*, Dd: *Dolichandra dentata*, Fc: *Fridericia caudigera*, Fch: *Fridericia chica*, Ts: *Tanaecium selloi*.

ESTRATEGIAS PARA MEJORAR LA ACTIVIDAD ANTIMICROBIANA

La combinación de antibióticos con extractos vegetales o compuestos derivados de plantas medicinales, recientemente denominada terapia de “combinación híbrida”, ha sido señalada como una de las estrategias viables para superar la resistencia a los antimicrobianos. Estas combinaciones presentan una mayor actividad farmacológica (que puede afectar no sólo a un objetivo, sino a varios) permitiendo disminuir las dosis y minimizar simultáneamente los efectos secundarios tóxicos de las drogas sintéticas (Pérez Zamora et al., 2023).

En la mayoría de los casos, para determinar el tipo de interacción antibacteriana se recurre a la técnica del tablero de ajedrez, que permite calcular el índice de concentración fraccionaria inhibitoria (ICFI), el cual surge de comparar el valor de CIM del compuesto usado individualmente con el valor de la CIM del compuesto en la combinación. También se pueden construir isobogramas para hallar la mejor combinación sinérgica (potenciación del efecto) o realizar el ensayo de cinética de muerte microbiana para ver el tipo de efecto (microbicida o microbiostático).

Existen antecedentes sobre la interacción entre extractos de plantas y antibióticos de síntesis de uso convencional que indican un efecto sinérgico (Olajuyigbe et al., 2013). Partiendo de esta premisa, se seleccionaron cuatro de las especies más relevantes de la familia *Bignoniaceae* y se evaluó el efecto antibacteriano de la interacción con antibióticos convencionales sobre varias BMR procedentes de un hospital de San Miguel de Tucumán. También se identificaron los principales compuestos responsables de la actividad antibacteriana en la especie más activa. Las especies vegetales evaluadas fueron: *Adenocalymma marginatum*, *Amphilophium vauthieri*, *Cuspidaria convoluta* y *Fridericia caudigera* (Torres et al., 2017). Se registró una fuerte interacción sinérgica frente a la mayoría de las bacterias con la combinación de ampicilina y el extracto de *C. convoluta*. También se observó una importante reducción de la CIM de los antibióticos cuando se combinaron con extractos de *F. caudigera* y *C. convoluta*, como se muestra en las Figuras 1 y 2. Estas figuras representan la relación entre los valores de CIM de los antibióticos cuando se usan solos y en combinación con extractos, calculados según la siguiente ecuación.

$$\text{Reducción de CIM} = \frac{\text{CIM}_{\text{atb solo}}}{\text{CIM}_{\text{atb en combinación}}}$$

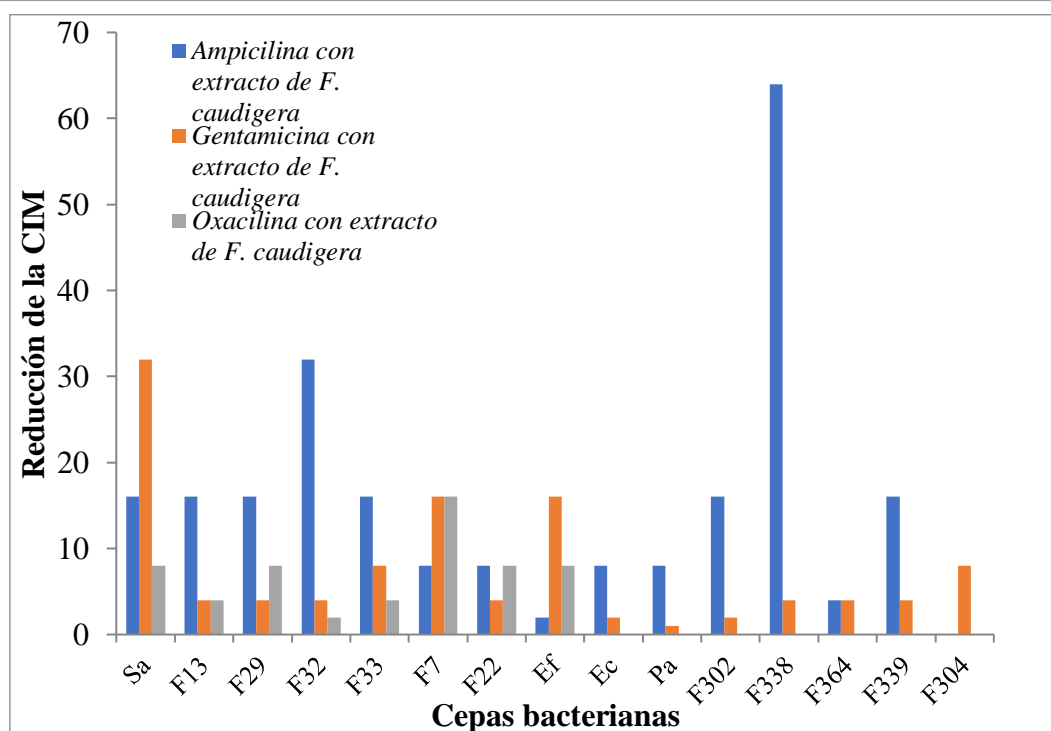


Figura 1: Reducción de la CIM de diferentes antibióticos en presencia del extracto de *F. caudigera*

Gram-positivas: Sa (*S. aureus* ATCC 25923), F13, F29, F32, F33 (*S. aureus* meticilino sensibles), F7 y F22 (cepas SAMR), Ef (*Enterococcus faecalis* ATCC 29212), Gram-negativas: Ec (*E. coli* ATCC 35218), Pa (*P. aeruginosa* ATCC 27853), F302 y F338 (*Enterobacter cloacae* BMR), F364 (*Klebsiella pneumoniae* BMR), F339 (*Morganella morganii* BMR), F304 (*Proteus mirabilis* BMR).

Los resultados demostraron que los extractos de *A. marginatum*, *A. vauthieri*, *C. convoluta* y *F. caudigera* potenciaron el efecto de la oxacilina principalmente contra cepas de SAMR (F7 y F22). Como se puede observar en la Figura 1, los valores de CIM de este antibiótico disminuyeron entre 8 y 16 veces cuando se combinó con el extracto de *F. caudigera*, es decir, el valor de CIM fue 8 y 16 veces más bajo que la CIM original.

La combinación de antibióticos con todos los extractos probados condujo a un efecto antimicrobiano mejorado contra cepas Gram-positivas incluso hasta 64 veces la CIM. Este efecto se observó con los valores de CIM de ampicilina (4 a 64 veces más bajos que la CIM) y gentamicina (4 a 16 veces más bajos) cuando ambos se usaron en combinación con los extractos contra bacterias Gram-negativas. Las combinaciones que

utilizaron extracto de *F. caudigera* no sólo fueron las más activas contra *Staphylococcus* (Torres et al., 2013), sino también las mejores para potenciar el efecto de la oxacilina (8 a 16 veces).

Cabe destacar que la combinación de extracto de *C. convoluta* y ampicilina incluso mostró actividad contra *P. aeruginosa* (cepas Pa y F305) con una reducción de la CIM del antibiótico de 16 veces (Figura 2).

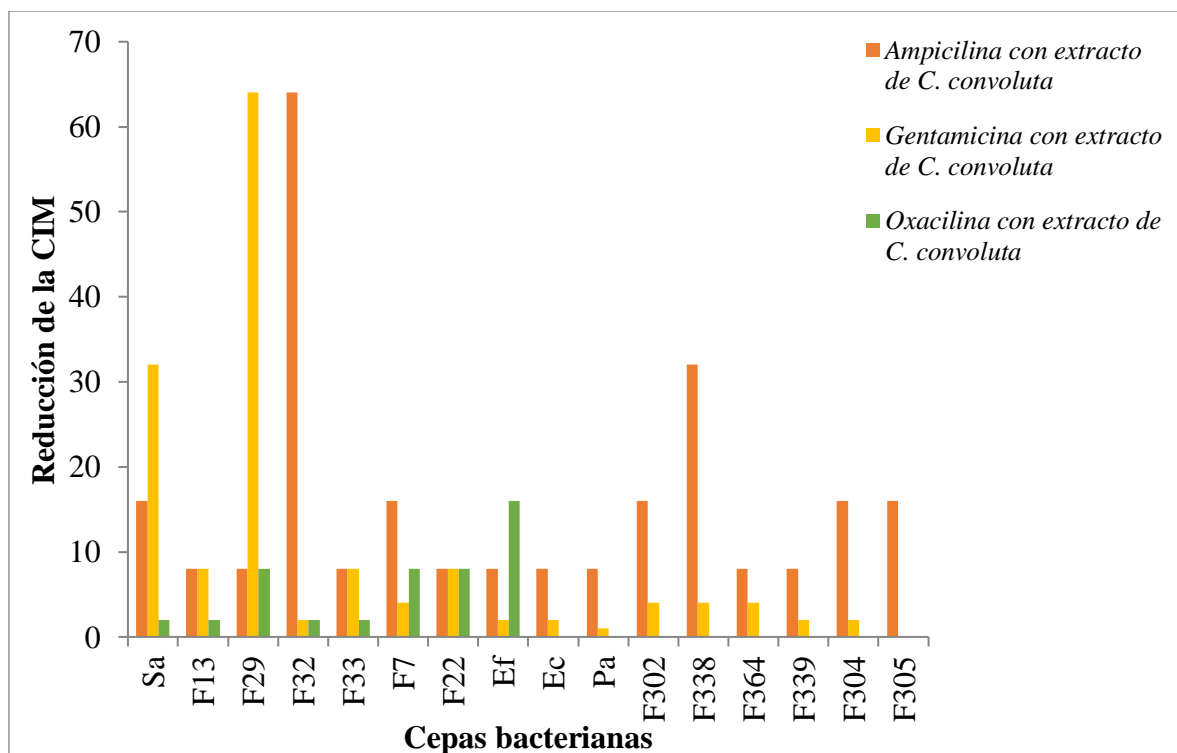


Figura 2: Reducción de la CIM de diferentes antibióticos en presencia del extracto de *C. convoluta*

Gram-positivas: Sa (*S. aureus* ATCC 25923), F13, F29, F32, F33 (SAMS), F7 y F22 (SAMR), Ef (*Enterococcus faecalis* ATCC 29212), Gram-negativas: Ec (*E. coli* ATCC 35218), Pa (*P. aeruginosa* ATCC 27853), F302 y F338 (*Enterobacter cloacae* BMR), F364 (*K. pneumoniae* BMR), F339 (*M. morgani* BMR), F304 (*P. mirabilis* BMR), F305 (*P. aeruginosa* BMR).

Considerando la escasez de extractos de plantas con buena actividad antibacteriana frente a bacterias Gram-negativas, en la mayoría de los estudios previos con diferentes materiales vegetales (Moura-Costa et al., 2012; Nuñez et al., 2012; Torres et al., 2013), las combinaciones ensayadas en nuestro trabajo ofrecen buenas y prometedoras perspectivas para el tratamiento de enfermedades causadas por bacterias.

Los resultados de las pruebas de sinergismo aquí mostrados sugieren que la combinación de antibióticos con extracto de *F. caudigera* podría ofrecer una alternativa interesante contra infecciones producidas por cepas de SAMR, mientras que el extracto de *C. convoluta* con antibióticos comerciales sería una mejor alternativa frente a bacterias Gram-negativas BMR.

A partir de las especies vegetales más interesantes, se aislaron e identificaron los principales compuestos responsables de la actividad antibacteriana: luteolina, apigenina y crisina de *F. caudigera*, y ácido p-cumárico, catequina/epicatequina y luteolina de *C. convoluta*.

Los tres compuestos aislados de *F. caudigera* exhibieron actividad antibacteriana contra casi todas las cepas de *S. aureus* ensayadas con concentraciones de 62,5 a 250 µg/ml, mostrando un efecto moderado a débil (Wamba et al., 2023). Con respecto a su acción frente a bacterias Gram-negativas como *E. coli*, *E. cloacae*, *K. pneumoniae* y *P. mirabilis* presentaron un efecto antibacteriano débil. El aislamiento clínico de *P. aeruginosa* fue resistente a las concentraciones analizadas. Estos compuestos de conocida actividad antimicrobiana fueron reportados por primera vez en esta especie, y serían algunos de los responsables del efecto antibiótico del extracto.

En cuanto a los compuestos aislados de *C. convoluta*, especie vegetal que mostró resultados prometedores en los estudios de sinergismo, se determinó su actividad antibacteriana y se evaluó el efecto de interacción al combinarlos con antibióticos comerciales (Torres et al., 2019). Los resultados demostraron que todos los compuestos aislados exhibieron actividad antibacteriana moderada a débil contra todas las cepas de *S. aureus* en concentraciones de 50-800 µg/mL, incluso contra las cepas de SAMR (Sa 5307, 5637 y 5722). Además, estos fitoquímicos mostraron actividad antibacteriana de moderada a débil contra diferentes bacterias Gram-negativas como las cepas de *E. coli* (400-1600 µg/mL) y *P. aeruginosa* (800-1600 µg/mL).

Al probar el efecto de interacción con la combinación de ampicilina y uno de los componentes aislados, la luteolina, se encontró sinergismo contra la mayoría de las bacterias. Los isobogramas también confirmaron esta interacción, ya que se pueden ver las curvas cóncavas, lo cual es característico del sinergismo entre compuestos (ICFI $\leq 0,5$) (Figura 3).

La combinación de antibióticos con los compuestos probados condujo a un efecto antimicrobiano mejorado contra cepas de *S. aureus*, incluso hasta 16 veces la CIM. Los valores de CIM de ampicilina y gentamicina fueron de 4 a 8 veces más bajos cuando ambas se usaron en combinación con estos compuestos fenólicos contra *E. coli*. En particular, la combinación de ampicilina con los tres compuestos aislados mostró actividad contra *P. aeruginosa* con una reducción de CIM del antibiótico entre 8 y 64 veces menor.

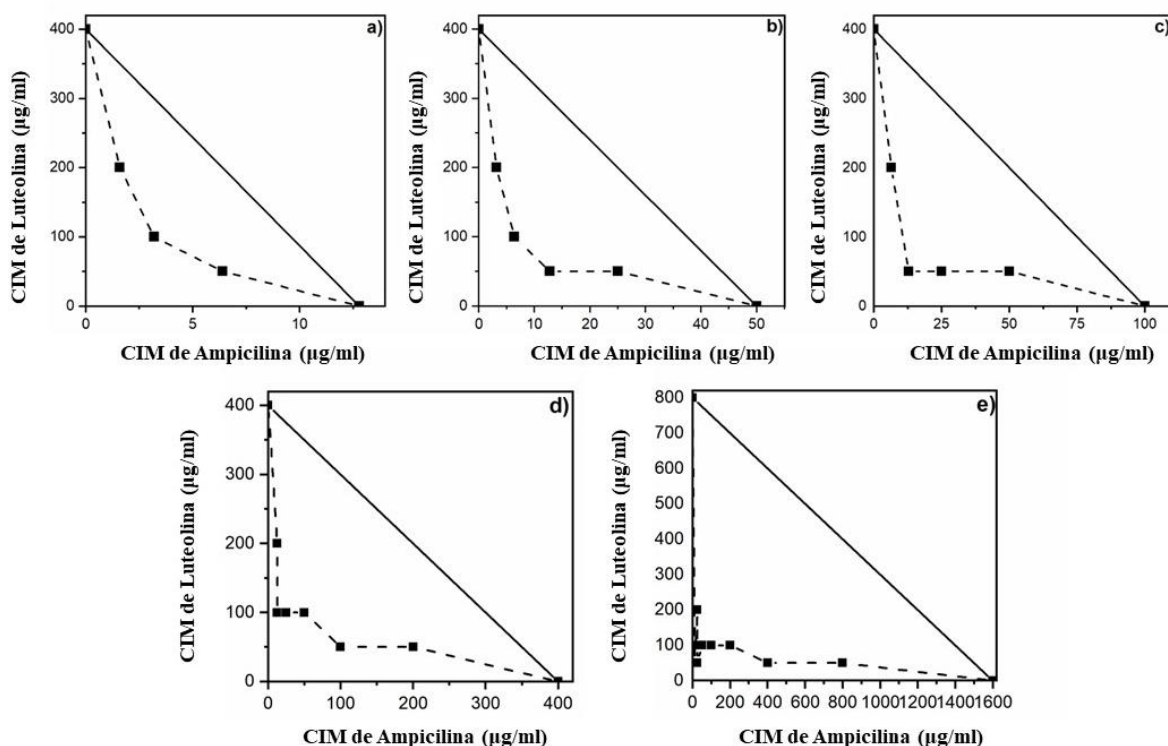


Figura 3: Isobogramas de las combinaciones de luteolina y ampicilina contra BMR, a) *S. aureus* 5307, b) *S. aureus* 5637, c) *S. aureus* 5722, d) *E. coli* resistente a ampicilina, e) *P. aeruginosa* resistente a ampicilina.

Según los resultados de la cinética de muerte microbiana, todas las combinaciones mostraron sinergismo. Sin embargo, la combinación de luteolina con ampicilina fue la más relevante. Además, al final de la prueba se demostró un efecto bactericida de luteolina/ampicilina (Figura 4). Hubo actividad inhibidora sinérgica sostenida que duró más de 24 h.

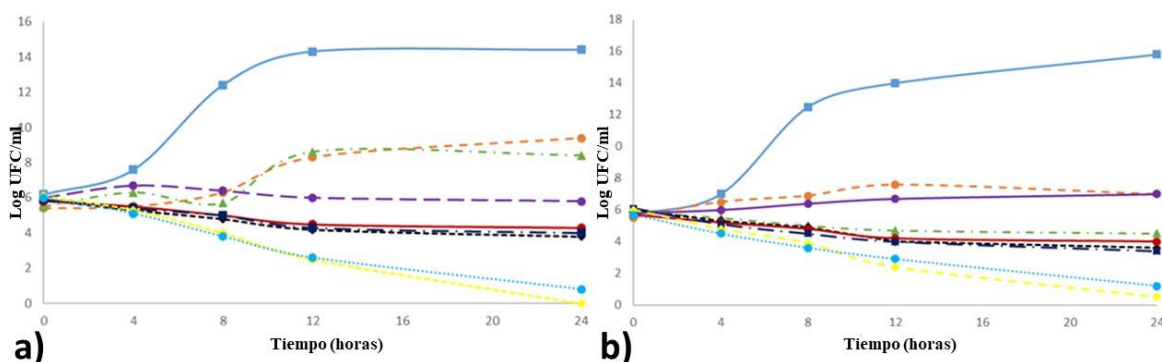


Figura 4: Curvas de cinética de muerte bacteriana y efecto sinérgico de la combinación luteolina-ampicilina contra a) *E. coli* resistente a ampicilina y b) *P. aeruginosa* resistente a ampicilina. Cepa de control (■), luteolina 2 CIM (◻), ampicilina 2 CIM (■), luteolina 1CIM (▲), ampicilina 1 CIM (●), luteolina ½ CIM (◐), ampicilina ½ CIM (◑), combinación ½ CIM luteolina y ½ CIM de ampicilina (◔), combinación ¼ CIM de luteolina y ¼ CIM de ampicilina (◕).

Otros resultados interesantes se dieron al combinar estos polifenoles con oxacilina frente a las cepas SAMR, ya que todas lograron disminuir los valores de CIM del antibiótico entre 4 y 8 veces. Estos resultados demostraron que los compuestos eran sinérgicos con la oxacilina para cada una de las tres cepas de SAMR, lo cual fue confirmado con los isobogramas trazados (Torres et al., 2019).

Finalmente, se estudió el efecto de interacción antibacteriana entre ambos extractos vegetales (*F. caudigera* y *C. convoluta*) (Torres et al., 2023). La mezcla de extractos mostró sinergismo frente a seis bacterias Gram-negativas (Tabla 3). Las cepas de *P. aeruginosa* fueron resistentes tanto a los extractos individuales como a las combinaciones utilizadas y no se muestran en la tabla.

Tabla 3: Efecto de combinaciones de extractos *F. caudigera* y *C. convoluta* sobre bacterias patógenas humanas.

Cepas	CIM Fc	CIM Cc	CIM en la combinación	ICFI
<i>S. aureus</i> (F13)	125	250	62.5/62.5	0,75
<i>S. aureus</i> (F29)	125	250	31.25/62.5	0,50**
<i>S. aureus</i> (F32)	125	250	62.5/62.5	0,75

<i>S. aureus</i> (F33)	125	250	62.5/62.5	0,75
<i>S. aureus</i> (F7)*	125	250	15.62/31.25	0,25**
<i>S. aureus</i> (F22)*	125	250	15.62/62.5	0,25**
<i>E. faecalis</i> ATCC 29212	62.5	500	15.62/125	0,50**
<i>E. coli</i> ATCC 35218	2000	2000	250/250	0,25**
<i>E. cloacae</i> (F302)	2000	2000	250/125	0,19**
<i>E. cloacae</i> (F338)	2000	2000	125/125	0,12**
<i>K. pneumoniae</i> (F364)	2000	2000	250/250	0,25**
<i>M. morgani</i> (F339)	2000	500	250/125	0,37**
<i>P. mirabilis</i> (F304)	2000	500	250/125	0,37**

*SAMR, **Efecto sinérgico.

Se observó una disminución de hasta 16 veces en el valor de CIM en los casos de sinergismo. Los resultados más relevantes se dieron a nivel de bacterias Gram-positivas donde se observó sinergismo contra todos los aislamientos clínicos. Los valores de CIM disminuyeron entre 4 y 8 veces, incluso frente a las bacterias más resistentes, como F7 y F22 (SAMR).

Este aumento de actividad cuando se combinan extractos podría explicarse por un “efecto multidiana” en el que varios componentes bioactivos de las plantas afectan varios sitios “blanco” y funcionan de forma sinérgica (Chukwujekwu et al., 2016; Zacchino et al., 2017). Los compuestos químicos presentes en estos extractos podrían ser responsables del efecto observado, ya que ellos tienen la capacidad de potenciar el efecto de antibióticos contra bacterias SAMR (Akilandeswari & Ruckmani, 2016; Usman Amin et al., 2016).

CONCLUSIONES

En base a los estudios realizados y reportes relacionados a la temática, se puede afirmar que los extractos de plantas no suelen mostrar una potente actividad cuando se utilizan solos, pero resultan muy eficaces para potenciar el efecto de antibióticos comerciales o cuando se utilizan combinados con otros extractos. De acuerdo a los resultados obtenidos en nuestro grupo de investigación, *F. caudigera* y *C. convoluta* constituyen especies vegetales de nuestra flora nativa, que resultan interesantes para el tratamiento de infecciones, principalmente aquellas causadas por *S. aureus*. El uso combinado de ellas mejora significativamente el efecto tanto sobre cepas Gram-positivas como aquellas Gram-negativas. Si bien estos resultados son alentadores, es necesario que las investigaciones avancen hacia pruebas *in vivo* que puedan demostrar la eficacia útil de estos productos naturales.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Akilandeswari, K., & Ruckmani, K. (2016). Synergistic antibacterial effect of apigenin with β -lactam antibiotics and modulation of bacterial resistance by a possible membrane effect against methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. *Cellular and Molecular Biology*, 62(14), 74-82.
- Aligiannis, N., Kalpoutzakis, E., Mitaku, S., & Chinou, I. B. (2001). Composition and antimicrobial activity of the essential oils of two *Origanum* species. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 49(9), 4168-4170.
- Bubonja-Šonje, M., Knežević, S., & Abram, M. (2020). Challenges to antimicrobial susceptibility testing of plantderived polyphenolic compounds. *Arhiv za higijenu rada i toksikologiju*, 71(4), 300-311.
- Chokshi, A., Sifri, Z., Cennimo, D., & Horng, H. (2019). Global contributors to antibiotic resistance. *Journal of Global Infectious Diseases*, 11, 36-42.
- Chukwujekwu, J. C., & Van Staden, J. (2016). In vitro antibacterial activity of *Combretum edwardsii*, *Combretum krausii*, and *Maytenus nemorosa* and their

- synergistic effects in combination with antibiotics. *Frontiers in Pharmacology*, 7, 187946.
- de Oliveira Santos, G. C., Vasconcelos, C. C., Lopes, A. J., de Sousa Cartágenes, M. D. S., Filho, A. K., do Nascimento, F. R., ... & de Andrade Monteiro, C. (2018). *Candida* infections and therapeutic strategies: mechanisms of action for traditional and alternative agents. *Frontiers in Microbiology*, 9, 1351.
- Fankam, A. G., & Kuete, V. (2023). Screening methods for antibacterial agents from plant source. In: *Advances in Botanical Research* (Vol. 106, pp. 61-79). Academic Press.
- Khameneh, B., Iranshahy, M., Soheili, V., & Fazly Bazzaz, B. S. (2019). Review on plant antimicrobials: a mechanistic viewpoint. *Antimicrobial Resistance & Infection Control*, 8, 1-28.
- Melo e Silva, F., De Paula, J. E., & Espindola, L. S. (2009). Evaluation of the antifungal potential of Brazilian Cerrado medicinal plants. *Mycoses*, 52(6), 511-517.
- Mogana, R., Adhikari, A., Tzar, M. N., Ramliza, R., & Wiart, C. J. B. C. M. (2020). Antibacterial activities of the extracts, fractions and isolated compounds from *Canarium patentinervium* Miq. against bacterial clinical isolates. *BMC Complementary Medicine and Therapies*, 20, 1-11.
- Moura-Costa, G. F., Nocchi, S. R., Ceole, L. F., de Mello, J. C. P., Nakamura, C. V., Dias Filho, B. P., Temponi, L.G., & Ueda-Nakamura, T. (2012). Antimicrobial activity of plants used as medicinals on an indigenous reserve in Rio das Cobras, Paraná, Brazil. *Journal of Ethnopharmacology*, 143(2), 631-638.

- Nostro, A., Germanò, M. P., D'Angelo, V., Marino, A., & Cannatelli, M. A. (2000). Extraction methods and bioautography for evaluation of medicinal plant antimicrobial activity. *Letters in Applied Microbiology*, 30(5), 379-384.
- Núñez, M. B., Torres, C. A., Aguado, M. I., Bela, A. J., Dudik, H. N., & Bregni, C. (2012). Polyphenols and antimicrobial activity in extracts of *Lippia alba* (Mill.). *International Journal of Medicinal and Aromatic Plants*, 2(3), 361-368.
- Olajuyigbe, O. O., & Afolayan, A. J. (2013) Evaluation of combination effects of ethanolic extract of *Ziziphus mucronata* Willd. subsp. *mucronata* Willd. and antibiotics against clinically important bacteria. *The Scientific World Journal*, 2013, 769594. <https://doi.org/10.1155/2013/769594>.
- Pérez Zamora, C., Torres, C., & Gonzalez, A. (2023). Strategies to Improve Antimicrobial Activity of Natural Products: Approaches and Challenges. In: Arunachalam, K., Yang, X., Puthanpura Sasidharan, S. (eds), *Bioprospecting of Tropical Medicinal Plants* (pp. 1265-1298). Springer Verlag.
- Qadri, H., Shah, A. H., Ahmad, S. M., Alshehri, B., Almilaibary, A., & Mir, M. A. (2022). Natural products and their semi-synthetic derivatives against antimicrobial-resistant human pathogenic bacteria and fungi. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 29(9), 103376.
- Swamy, M. K., Akhtar, M. S., & Sinniah, U. R. (2016). Antimicrobial properties of plant essential oils against human pathogens and their mode of action: an updated review. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine: eCAM*, 2016, 3012462. <https://doi.org/10.1155/2016/3012462>.

- Torres, C. (2015). Determinación de la actividad antibacteriana de plantas del nordeste argentino de la familia Bignoniaceae y evaluación de sus posibles usos como fitoterápicos [Tesis Doctoral, Universidad Nacional de Tucumán].
- Torres, C. A., Nuñez, M. B., Isla, M. I., Castro, M. P., González, A. M., & Zampini, I. C. (2017). Antibacterial synergism of extracts from climbers belonging to Bignoniaceae family and commercial antibiotics against multi-resistant bacteria. *Journal of Herbal Medicine*, 8, 24-30.
- Torres, C. A., Zamora, C. M. P., Nuñez, M. B., & Gonzalez, A. M. (2018). In vitro antioxidant, antilipoxygenase and antimicrobial activities of extracts from seven climbing plants belonging to the Bignoniaceae. *Journal of Integrative Medicine*, 16, 255-262.
- Torres, C. A., Zamora, C. M. P., Nuñez, M. B., Isla, M. I., Gonzalez, A. M., & Zampini, I. C. (2023). Evaluation of the antibacterial synergism of two plant extracts belonging to Bignoniaceae family and development of a topical formulation. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 58, e201130. <https://doi.org/10.1590/s2175-97902022e201130>.
- Torres, C. A., Zampini, I. C., Nuñez, M. B., Isla, M. I., Castro, M. P., & Gonzalez, A. M. (2013). In vitro antimicrobial activity of 20 selected climber species from the Bignoniaceae family. *Natural Product Research*, 27(22), 2144-2148.
- Torres, C., Sturla, M., Romero, A., & Judis, M. (2019). Bioguided isolation of antimicrobial polyphenols from *Cuspidaria convoluta* leaves and their synergistic effect with antibiotics. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 9(10), 434-442.

- Usman Amin, M., Khurram, M., Khan, T.A., Faidah, H.S., Ullah Shah, Z., Ur Rahman, S., Haseeb, A., Ilyas, M., Ullah, N., Umar Khayam, S.M., & Iriti, M. (2016). Effects of Luteolin and Quercetin in Combination with Some Conventional Antibiotics against Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus. *International Journal of Molecular Sciences*, 17(11), 1947.
- Wamba, B., Mbaveng, A., & Kuete, V. (2023). Chapter Eight - Fighting Gram-positive bacteria with African medicinal plants: Cut-off values for the classification of the activity of natural products. In: Kuete, V. (Ed.), *Advances in Botanical Research* (Vol. 106, pp. 413-522). Academic Press.
- Zacchino, S. A., Butassi, E., Di Liberto, M., Raimondi, M., Postigo, A., & Sortino, M. (2017). Plant phenolics and terpenoids as adjuvants of antibacterial and antifungal drugs. *Phytomedicine*, 37, 27-48.
- Zaid, H., Raiyn, J., Nasser, A., Saad, B., & Rayan, A. (2010). Physicochemical properties of natural based products versus synthetic chemicals. *The Open Nutraceuticals Journal*, 3(1).