



LOS METABOLITOS SECUNDARIOS COMO AGENTES ANTIMICROBIANOS

LAIJU KUZHUPPILLYMYAL-PRABHAKARANKUTTY¹, ADRIÁN MARTÍNEZ-MELÉNDEZ², FLORA CRUZ-LÓPEZ^{2*}

RESUMEN

Los agentes antimicrobianos son de suma importancia debido a su uso en el tratamiento contra agentes infecciosos. Muchos de los agentes antimicrobianos conocidos y nuevas moléculas recién descubiertas son metabolitos secundarios de microorganismos bacterianos y fúngicos, así como de diversas plantas. Los metabolitos secundarios son compuestos producidos por un microorganismo o una planta y no son requeridos para su desarrollo, crecimiento, o reproducción. Estos compuestos son sometidos a investigación con la finalidad de utilizarse clínicamente tras demostrar su eficacia y seguridad, lo que brinda la oportunidad de ampliar las opciones terapéuticas disponibles hoy en día. Sin embargo, tenemos una carrera a contrarreloj entre el desarrollo de nuevos agentes antimicrobianos y el surgimiento de microorganismos farmacorresistentes. En este artículo de divulgación, damos a conocer algunos de los metabolitos secundarios empleados cotidianamente como agentes antimicrobianos y su origen, así como nuevas moléculas bajo estudio con potencial uso terapéutico.

ABSTRACT

Antimicrobial agents are important due they to their use in the treatment against infectious agents. A lot of the known antimicrobial agents and newly discovered new molecules are secondary metabolites of bacterial and fungal microorganisms, as well as various plants. Secondary metabolites are compounds produced by an organism or a plant that are not required for its development, growth or reproduction. These compounds are undergoing investigation with the aim of being used clinically after demonstrating their efficacy and safety. This provides the opportunity to expand the therapeutic options available. However, we have a race against time between the development of new antimicrobial agents and the emergence of drug-resistant microorganisms. In this article, we talk about some of the secondary metabolites used daily as antimicrobial agents and their origin, as well as new molecules under study with potential therapeutic use.



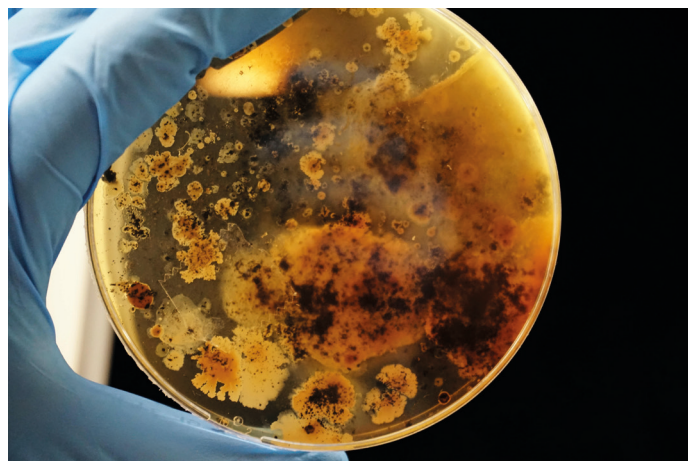
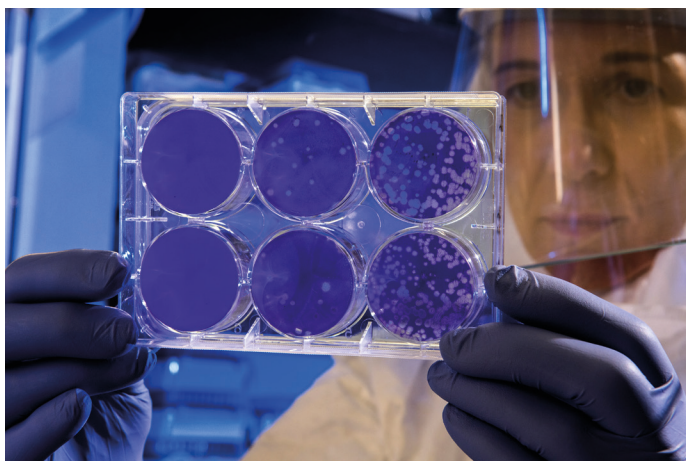
Palabras clave: Antimicrobianos, Farmacorresistencia, Metabolitos secundarios.

Key words: Antimicrobials, Drug resistance, Secondary metabolites.

¹Centro de Investigación y Desarrollo de Educación Bilingüe, Universidad Autónoma de Nuevo León, Campus Mederos, Monterrey, Nuevo León, México

²Subdirección Académica de Químico Farmacéutico Biólogo, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Autónoma de Nuevo León. Pedro de Alba S/N, Ciudad Universitaria, CP 66450, San Nicolás de los Garza, Nuevo León, México.

*Correspondencia: Flora Cruz-López (culf107168@uanl.edu.mx, flora.cruz@live.com)



INTRODUCCIÓN

Los agentes antimicrobianos se definen como sustancias con capacidad de eliminar o inhibir el crecimiento de diversos microorganismos y pueden ser de origen natural o sintéticas (Burnett-BoothroydyMcCarthy 2011). Los agentes antimicrobianos se han usado a lo largo del tiempo para combatir procesos infecciosos; sin embargo, en los últimos tiempos se ha detectado resistencia a las diferentes clases de antibióticos de uso clínico (Pursell 2020). La resistencia implica que los tratamientos actuales sean ineficaces y que las opciones terapéuticas disponibles para estas infecciones se reduzcan considerablemente (Pursell 2020). El uso excesivo de los agentes antimicrobianos en el cuidado de salud y la agricultura, junto con el desecho inadecuado de estos, han llevado a un aumento sustancial de la farmacorresistencia. (M. Miethke et al., 2021). Por lo anterior, la resistencia a los antimicrobianos es un problema de salud pública asociado a altas tasas de mortalidad a nivel mundial (Murray et al. 2022). Durante el año 2019, 1.27 millones de muertes fueron atribuidas a infecciones por bacterias resistentes a al menos un agente antimicrobiano (Murray et al. 2022); además, modelos estadísticos predicen una mortalidad de 10 millones de personas por año para el 2050 si no se toman acciones urgentes al respecto (Price 2016).

Entre las medidas para combatir la farmacorresistencia se encuentra la búsqueda de nuevos compuestos para la obtención de nuevos agentes antimicrobianos, ya sea, de origen sintético o a partir de productos naturales. A lo largo de la historia, se ha reportado el uso de metabolitos secundarios de diversos organismos como fuente de compuestos con actividad antimicrobiana (Hutchings et al. 2019). Nos referimos a metabolitos secundarios como aquellos compuestos producidos por un organismo (como plantas, bacterias u hongos), los cuales no son requeridos para su desarrollo, crecimiento, o reproducción (Ruiz et al. 2010).

Cientos de metabolitos secundarios con actividad antimicrobiana han sido aislados y caracterizados a partir de cultivos *in vitro* (tanto de microorganismos como de plantas) en los laboratorios de investigación. Muchos de los antibióticos empleados actualmente en el área clínica son metabolitos secundarios (Hutchings et al. 2019).

Aproximadamente, 40,000 agentes antimicrobianos han derivado de microorganismos, y hasta 25,000 han sido obtenidos a partir de plantas. Así mismo, se calcula que se han desarrollado hasta 100,000 compuestos semisintéticos y sintéticos. Sin embargo, el proceso de obtención de un nuevo agente antimicrobiano es lento, ya que comprende su identificación, purificación, análisis *in vitro* e *in vivo* de sus propiedades biológicas y farmacológicas, y su validación en ensayos clínicos. (Alibi et al. 2021). Pese a las cifras de compuestos anteriormente mencionadas, solo pocas opciones se utilizan en el tratamiento contra microorganismos infecciosos. Esto último es debido a que durante las fases de ensayos clínicos se demuestra que no todos los compuestos son potencialmente activos, presentan elevada toxicidad, o su actividad *in vivo* no es la esperada a lo observado en ensayos *in vitro* (Miethke et al. 2021, Pancu et al. 2021).

Actualmente, entre 30 y 40 compuestos (derivados de agentes existentes) con actividad antimicrobiana se encuentran en alguna fase de ensayo clínico por su potencial actividad ante patógenos considerados como prioritarios por la Organización Mundial de la Salud (OMS); sin embargo, menos del 25% de ellos representa un clase nueva o actúan a través de un mecanismo novedoso, así como ninguno de ellos es potencialmente activo (Miethke et al. 2021). Por esta razón, se requiere urgentemente una inversión estratégica en la investigación de nuevas opciones terapéuticas, derivadas de plantas u otros microorganismos, para combatir la resistencia a los

agentes antimicrobianos y detener la diseminación de patógenos farmacorresistentes (AlSheikh *et al.* 2020).

En este trabajo, se enlistan algunos ejemplos de los agentes antimicrobianos obtenidos a partir de microorganismos, así como ejemplos de otros metabolitos secundarios con potencial actividad antimicrobiana que se encuentran aún bajo estudios de caracterización obtenidos a partir de plantas. Esto demuestra la importancia de los metabolitos secundarios como fuente alternativa en la obtención de compuestos potencialmente útiles para el tratamiento de infecciones por patógenos farmacorresistentes.



EL PRIMER METABOLITO SECUNDARIO EMPLEADO COMO AGENTE ANTIMICROBIANO

El descubrimiento de la penicilina en 1928 dio comienzo a una era de descubrimiento de nuevos antibióticos a partir de productos naturales. El efecto de la penicilina fue observado por el médico inglés Alexander Fleming en cultivos de *Staphylococcus* spp. contaminados con un hongo denominado *Penicillium chrysogenum*. En los cultivos contaminados con este hongo se observó la inhibición en el crecimiento de las colonias de *Staphylococcus* debido a la capacidad del hongo para producir una sustancia con actividad antimicrobiana, la cual se difundía a través del medio de cultivo (Fleming 1929).

A pesar de la actividad bactericida de este compuesto, su uso en el área clínica se dio a partir de 1943, tras su purificación y la caracterización de su estructura (Hodgkin 1949, Abraham *et al.* 1992). El uso de la penicilina como tratamiento de infecciones bacterianas coincidió con el desarrollo y el uso excesivo de otros compuestos con actividad antimicrobiana de origen natural en un periodo a corto plazo (1940-1960), por lo que la búsqueda de otros agentes antimicrobianos disminuyó considerablemente y los casos de farmacorresistencia surgieron, iniciando una crisis que se mantiene actualmente por las escasas alternativas terapéuticas disponibles (Hutchings *et al.* 2019).

Para contrarrestar lo anterior, una estrategia implementada fue la obtención de derivados semi-sintéticos a partir de la penicilina; sin embargo, los microorganismos pronto desarrollaron mecanismos de resistencia a estas moléculas. El poco éxito en la obtención de nuevos compuestos sintéticos que sean efectivos conlleva a la búsqueda de metabolitos

secundarios con actividad bactericida, con una estructura diferente a los agentes antimicrobianos ya conocidos (Hutchings *et al.* 2019).

AGENTES ANTIMICROBIANOS DE ORIGEN MICROBIANO ACTUALMENTE EMPLEAMOS EN LA CLÍNICA

Como se mencionó previamente, el desarrollo de otros compuestos con actividad antimicrobiana a partir de metabolitos secundarios se dio entre 1940 y 1960. Uno de los científicos con mayor aportación en este campo fue el bioquímico estadounidense Selman Waksman a partir de cultivos del género *Streptomyces* (Waksman *et al.* 2010). Aproximadamente el 55% de los agentes antimicrobianos desarrollados entre 1945 y 1978 fueron obtenidos de *Streptomyces* (Hutchings *et al.* 2019), entre estos se encuentran cloranfenicol, daptomicina, neomicina, estreptomina, tetraciclina, entre otros, los cuales comparten un mecanismo de acción similar al inhibir el proceso de síntesis de proteínas en bacterias (Tabla 1). La eritromicina y la vancomicina son agentes antimicrobianos derivados de este mismo género; sin embargo, los microorganismos que los producen han sido reclasificados con el paso del tiempo (Alvarez Martínez y García del Pozo 2002, Xu *et al.* 2014).

Otra contribución importante fue la del científico de origen italiano Giuseppe Brotzu, quien aisló diversos metabolitos a partir del hongo *Cephalosporium acremonium*, cuya actividad se centra en inhibir la síntesis de la pared celular de bacterias Gram positivas. Estos metabolitos dieron origen a las cefalosporinas; todas ellas tienen en común un grupo denominado ácido 7-aminocefalosporánico, al cual se le han añadido otros grupos funcionales, por lo que se han podido desarrollar hasta el momento cinco generaciones (Nakajima 2003).

La colistina es un ejemplo más de la actividad antimicrobiana de los metabolitos secundarios producidos por los microorganismos. La colistina es una polimixina aislada en 1947 por Koyama a partir de una cepa de *Paenibacillus polymyxa* subesp. *colistinus* (Hamel *et al.* 2021). Las polimixinas son polipéptidos catiónicos que son unen a la membrana externa de bacterias Gram negativas y que provocan lisis de la célula bacteriana (Gurjar 2015).

Otros ejemplos son la gentamicina, un agente antimicrobiano de la clase de los aminoglicósidos derivado de *Micromonospora purpurea* descubierto en 1963 (Wei *et al.* 2019); y la mupirocina, una mezcla de ácidos pseudomónicos obtenidos a partir de *Pseudomonas fluorescens* en 1971 (Gao *et al.* 2014). Ambos actúan como inhibidores de la síntesis de proteínas en bacterias.

LA BÚSQUEDA DE NUEVOS AGENTES ANTIMICROBIANOS CONTINÚA

Pareciera que la era dorada de los antibióticos ha terminado; lo anterior se debe a la aparición de bacterias resistentes a los antibióticos (Ayaz *et al.* 2019). Se han identificado alrededor de 20,000 genes asociados a resistencia en bacterias y se han



descrito mecanismos para explicar la resistencia bacteriana a los agentes antimicrobianos tradicionales. Otros factores que contribuyen a la disminución de la eficacia de los antibióticos son: el aumento de pacientes inmunocomprometidos, el envejecimiento, el estrés, y las complicaciones de los trasplantes (Ayaz *et al.* 2019). Por lo tanto, es de relevancia cubrir la demanda en la búsqueda de nuevos agentes antimicrobianos efectivos para tratar esas enfermedades causadas por los microorganismos farmacorresistentes.

PLANTAS COMO FUENTE DE ANTIMICROBIANOS

Las plantas han sido una de las fuentes más valiosas de moléculas con valor terapéutico a lo largo de la historia de la humanidad. Gran parte de la medicina tradicional de cada civilización se basa en productos naturales; aún en la actualidad, las plantas medicinales todavía representan una fuente importante para la obtención de nuevos fármacos (Bittner *et al.* 2021). Se sabe que las plantas sintetizan una amplia gama de compuestos, como quinonas, taninos, terpenoides, alcaloides, flavonoides y polifenoles que tienen propiedades para contrarrestar diferentes enfermedades infecciosas (Bhatia *et al.* 2021).

Por ejemplo, el ácido cinámico es un compuesto derivado de las plantas que muestra efecto contra bacterias Grampositivas y Gramnegativas, y las avenanramidas, derivadas de la planta *Avena sativa*, se utilizan en el tratamiento para procesos inflamatorios de la piel y en la curaciones de heridas (Bittner *et al.* 2021).

Se ha observado la actividad antimicrobiana del compuesto cumarina de *Melilotus albus*, una hierba leguminosa, contra bacterias como *Bacillus subtilis* y *S. aureus*. Así mismo, el ácido salvianólico A, un metabolito aislado de muchas plantas de la familia Lamiaceae, muestra actividad contra *S. aureus* en ensayos *in vitro* (Bhatia *et al.* 2021, Bittner *et al.* 2021).

Los flavonoides son metabolitos secundarios presente en todas las plantas verdes y juegan un papel clave en la protección de las plantas contra los patógenos. Los flavonoides presentan actividad bactericida e impiden la formación de biopelícula (un conjunto de células microbianas que se mantienen unidas entre sí gracias a una sustancia elabora por estos mismos microorganismos). Además, pueden actuar

sinérgicamente con los antibióticos convencionales para aumentar el efecto bactericida ante algunas bacterias. Los flavonoides interactúan con la membrana bacteriana, donde interrumpen las bicapas de fosfolípidos e inhiben la cadena respiratoria y la síntesis de ATP. Se ha reportado que los flavonoides derivados de las hojas de nuez son efectivos contra *Enterococcus faecalis*, *Listeria monocytogenes* y *S. aureus* resistente a la metilina (Bittner *et al.* 2021).

Otro ejemplo son los taninos, un metabolito secundario común de muchas plantas, se consideran una alternativa potencial a los antibióticos convencionales, debido a sus propiedades para secuestrar el hierro, inhibir la síntesis de la pared celular e interrumpir la continuidad de las membranas celulares. Además, pueden inhibir vías biosintéticas y evitar la formación de biopelícula en bacterias gramnegativas y grampositivas. Se ha encontrado que el té negro, que contiene ácido tánico, puede reducir la colonización nasal y faríngea de *S. aureus* resistente metilina y evita la formación de biopelícula (Bhatia *et al.* 2021, Bittner *et al.* 2021).

Por otro lado, algunos aceites esenciales derivados de plantas han sido también centro de atención por la actividad antimicrobiana que presentan. Tal es el caso del aceite esencial de tomillo, empleado en ensayos contra *Pseudomonas aeruginosa*, donde se puede observar una disminución en la viabilidad del microorganismo y la inhibición en la formación de biopelícula (Haines *et al.* 2022). Los aceites esenciales de perejil, la albahaca y el tomillo causan un aumento en la permeabilidad celular, provocando el escape de los componentes celulares, alteraciones en la pared celular, la pérdida de ATP en bacterias como *B. cereus*, *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *E. coli* y *Salmonella entérica* serovar Typhimurium (AlSheikh *et al.* 2020).

El uso de productos químicos para controlar los patógenos esta limitado debido a su efecto carcinogénico, toxicidad y su potencial peligro al ambiente (Swamy *et al.* 2016). Por esta razón, los aceites esenciales pueden ser mejores agentes antimicrobianos debido a un menor número de efectos secundarios reportados, una mejor eficacia y por su actividad antimicrobiana contra patógenos. Así mismo, los microorganismos no pueden adquirir resistencia a los aceites esenciales debido a una gran variedad de componentes que los constituyen, además de que no inducen mutaciones en el material genético de los microorganismos (Mittal *et al.* 2019).

El ácido carnósico y el carnosol son diterpenoides, otros metabolitos secundarios de la *Salvia* que han demostrado actividad contra *S. aureus* (Pavic *et al.* 2019). Además, las saponinas, metabolitos secundarios de diversas plantas, presentan actividad antimicrobiana contra cepas de enterococos resistentes a la vancomicina (Schmidt *et al.* 2014). Los carotenoides y los tetraterpenos, presentes en *Caléndula officinales* L., son altamente efectivos contra *S. aureus* y *B. subtilis* (Efstratiou *et al.* 2012). Los alcaloides son otro ejemplo de metabolitos, derivados de las partes aéreas del *Solanum dulcamara* L., presentan actividad contra *Streptococcus pyogenes*, *S. epidermis* y *S. aureus* (TurkeryUsta 2008). Además, comprender el modo de acción y concentraciones de estos compuestos a las cuales se inhibe el crecimiento de un patógeno es crucial para desarrollar nuevos tratamientos.

IMPACTO DE LOS AGENTES ANTIMICROBIANOS COMO TRATAMIENTO EN LAS ENFERMEDADES INFECCIOSAS A LO LARGO DEL TIEMPO.

A lo largo de la historia se han registrado enfermedades infecciosas con elevada mortalidad. Existen enfermedades cuya mortalidad ha disminuido gracias al uso de tratamientos antimicrobianos, que además han permitido disminuir el número de casos, mejorar la calidad de vida de los pacientes e incluso erradicarlas conforme el uso de estos remedios. A continuación, mencionamos algunos ejemplos del impacto del uso de estos tratamientos en la mortalidad de algunas de las enfermedades más temidas en la humanidad.

La peste negra fue la pandemia más mortífera registrada en la edad media (1347-1351), ocasionada por la bacteria *Yersinia pestis*, la cual provoca afectaciones al sistema respiratorio y elevada mortalidad (casi 200 millones de personas fallecidas). Para ese período, uno de los remedios empleados como medicina preventiva fue "El vinagre de cuatro ladrones", elaborado con hierbas como *Angelica archangelica*, *Cinnamomum camphora*, *Syzygium aromaticum*, *Allium sativum*, *Origanum majorana*, *Filipendula ulmaria*, *Artemisia absinthium* y *Salvia officinalis* (García 2020). A partir de la década de 1940, con el desarrollo de antibióticos tales como la estreptomina, la gentamicina, fluoroquinolonas, y el trimetoprim-sulfametoxazol, la tasa de mortalidad ha disminuido considerablemente; en ausencia de un tratamiento, la mortalidad va de un 30 a un 60% en la actualidad (Organization 2023, Salud 2023). Otro ejemplo que podemos mencionar es el de la malaria, una enfermedad infecciosa causada por *Plasmodium* spp. La transmisión se da mediante mosquitos, y se atribuyen hasta 300 millones de muertes durante el siglo pasado. El tratamiento más efectivo contra la malaria es la quinina, un alcaloide extraído de la corteza de *Cinchona officinalis*. A partir de la quinina, se han sintetizado otros compuestos con actividad contra estos parásitos: la cloroquina y la hidroxicloroquina (García 2020). En la actualidad, los reportes entre 2019 y 2020 por esta enfermedad es de más de 620,000 muertes a nivel mundial, tras la afectación de los servicios de salud durante la pandemia por COVID-19. Aunado a esto, los casos de resistencia de *Plasmodium* a los tratamientos actuales contribuyen a una

mortalidad elevada (Organization 2021). Hoy en día, la artemisinina, desarrollada a partir de *Artemisia annua* y sus derivados sintéticos se usa como tratamiento cuando hay resistencia a los fármacos anteriormente mencionados (Feng *et al.* 2020).

PRODUCTOS DE ORIGEN VEGETAL CON LICENCIA FARMACÉUTICA

Algunos de los tratamientos empleados en la medicina actual han sido extracciones de plantas, las cuales muestran efectividad contra diversos síntomas y se comercializan en diferentes regiones. Tal como se mencionó previamente, los tratamientos disponibles para la malaria, la cloroquina y la hidroxicloroquina, fueron sintetizados en 1934 y 1955, respectivamente, por los laboratorios Bayer, derivados de la quinina (García 2020).

Otros ejemplos son el jarabe preparado a base de extractos de *Hedera hélix* L, las cápsulas de Tavipec que contienen aceites de lavanda, y el jarabe Hustagil realizado a base de tomillo, los cuales son empleados como tratamiento en enfermedades respiratorias y actualmente son comercializados por diferentes laboratorios (Pranskuniene *et al.* 2022).

EL PROCESO A SEGUIR ANTES DE APROBAR EL USO DE UN COMPUESTO CON ACTIVIDAD ANTIMICROBIANA

Nuevos compuestos con actividad antimicrobiana se pueden descubrir a partir de los metabolitos secundarios de plantas, bacterias y hongos, las cuales poseen características estructurales únicas como una mayor cantidad de átomos de oxígeno, centros quirales, alta complejidad estérica, y rigidez molecular, un mayor número de aceptores y donadores de enlaces de hidrogeno, entre otras (KoehnyCarter 2005). Los metabolitos secundarios de interés pueden ser compuestos biológicamente activos utilizados directamente como agentes terapéuticos, compuestos líderes para el desarrollo de análogos más potentes, compuestos cuya estructura puede proporcionar a convertir en nuevos fármacos, y compuestos químicos para usar como marcador para la estandarización del extracto crudo de las plantas (cuando son de origen vegetal) (KoehnyCarter 2005). El camino a recorrer desde la detección de la actividad antimicrobiana hasta la aplicación práctica de los compuestos activos es largo, y comprende la identificación, purificación, análisis *in vitro* e *in vivo* de sus propiedades biológicas y farmacológicas, y sus validación en ensayos clínicos (Alibi *et al.* 2021). Después de la identificación y validación del objetivo, se desarrollan ensayos de alto rendimiento y se comparan con bibliotecas de compuestos para generar el compuesto que demuestra la actividad deseada de interacción con el objetivo de interés. Cada serie exitosa se somete a evaluaciones adicionales, e incluso a modificaciones químicas para convertirse en compuestos más aptos para fármacos antes de realizar pruebas farmacocinéticas *in vitro* e *in vivo*. Así mismo, las tasas de éxito de los medicamentos que ingresan a los

ensayos clínicos de Fase 1 tienen aproximadamente un 10% de posibilidad de obtener la aprobación de la FDA (Boyd *et al.* 2021).

Solo una pequeña proporción de estos tienen utilidad clínica, principalmente por la elevada toxicidad asociada. Los agentes antimicrobianos deben poseer toxicidad selectiva, es decir, deben presentar actividad eficaz contra los agentes causales de infecciones y a la vez presentar mínima toxicidad en humanos. Por lo anterior, es claro que cada compuesto identificado no está listo para ser utilizado de manera inmediata en la práctica clínica habitual. Se requieren antimicrobianos con concentraciones inhibitorias lo suficientemente bajas, toxicidad mínima y biodisponibilidad fácil para un uso eficiente y seguro en humanos (Gorlenko *et al.* 2020).

DISCUSIÓN

El camino a recorrer desde la detección de la actividad antimicrobiana hasta la aplicación práctica de los compuestos activos es largo, y comprende la identificación, purificación, análisis *in vitro* e *in vivo* de sus propiedades biológicas y farmacológicas, y sus validación en ensayos clínicos (Alibi *et al.* 2021). Para un nuevo compuesto con potencial actividad antimicrobiana, el camino desde el descubrimiento inicial hasta el lanzamiento al mercado es lento, costoso, y lleno de una multitud de barreras. Llevar un agente antimicrobiano desde las fases preclínicas al mercado generalmente requiere un plazo mínimo de 10-12 años y más de \$2 mil millones en recursos. Además, la probabilidad de éxito es baja, con solo uno o dos medicamentos de los 10,000 compuestos iniciales que alcanzan la aprobación de la Administración Federal de Drogas (FDA). Las tasas de éxito de los medicamentos que ingresan a los ensayos clínicos de Fase 1 tienen aproximadamente un 10% de posibilidad de obtener la aprobación de la FDA (Boyd *et al.* 2021), por lo que es importante mantener una fuente constante de investigación en moléculas con actividad antimicrobiana. A pesar de contar con numerosos compuestos para su investigación, principalmente de origen vegetal en los

últimos años, los agentes antimicrobianos deben poseer toxicidad selectiva, es decir, deben presentar actividad eficaz contra los agentes causales de infecciones y a la vez presentar mínima toxicidad en humanos, lo que dificulta alcanzar el objetivo final (Gorlenko *et al.* 2020). Como mencionamos previamente, los aceites esenciales, obtenidos como extractos de plantas, pueden ser una fuente adicional en la obtención de sustancias con actividad antimicrobiana. Los aceites esenciales se caracterizan por ser volátiles, intensamente aromáticos, insolubles en agua y se oxidan fácilmente al ser expuestos al aire. Dependiendo del origen de dicho aceite, se pueden encontrar hasta 300 compuestos químicos, los cuales varían según la zona de la cual se obtienen, lo que puede dificultar su caracterización completa.

Con frecuencia, los microorganismos se ven implicados en procesos infecciosos o en el deterioro de la salud. Sin embargo, en algunas ocasiones los propios microorganismos proporcionan nuevos agentes antimicrobianos que, posteriormente a largas etapas de investigación y desarrollo, pueden utilizarse clínicamente siempre y cuando se demuestre su eficacia y seguridad. Además, es de suma importancia la investigación y desarrollo de nuevos antimicrobianos debido al surgimiento de microorganismos resistentes a los tratamientos actuales. La demanda de los metabolitos secundarios producidos en plantas y microorganismos será cada vez mayor. Sin embargo, es necesario optimizar la producción por medio de diferentes técnicas, lo cual permitirá una reducción en el tiempo y costos. La ingeniería metabólica parece ser una estrategia adecuada, a través del conocimiento de rutas metabólicas y de los genes involucrados en la síntesis de los metabolitos secundarios ampliará el espectro de sustancias que pueden ser potenciales candidatos para el desarrollo de nuevos fármacos. (Koehn/Carter 2005, Boyd *et al.* 2021)

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a Kellie Grimaldo Norato y a Jacob Romero Chávez por su apoyo técnico.

Tabla 1. Agentes antimicrobianos de origen microbiano

Agente antimicrobiano	Microorganismo que lo produce	Sitio de acción	Ref.
Cefalosporinas	<i>Cephalosporium acremonium</i>	Inhibidores de la síntesis de pared celular	(Nakajima 2003)
Cloranfenicol	<i>Streptomyces venezuelae</i>	Inhibidor de las síntesis de proteínas	(de Lima Procópio <i>et al.</i> 2012)
Colistina	<i>Paenibacillus polymyxa</i>	Lisis de la membrana celular	(Hamel <i>et al.</i> 2021)
Daptomicina	<i>Streptomyces roseosporus</i>	Lisis de la membrana celular	(de Lima Procópio <i>et al.</i> 2012)
Eritromicina	<i>Saccharopolyspora erythraea</i> (antes <i>Streptomyces erithrea</i>)	Inhibidor de las síntesis de proteínas	(Alvarez Martínez y García del Pozo 2002)
Estreptomycin	<i>Streptomyces griseus</i>	Inhibidor de las síntesis de proteínas	(de Lima Procópio <i>et al.</i> 2012)
Gentamicina	<i>Micromonospora purpurea</i>	Inhibidor de las síntesis de proteínas	(Wei <i>et al.</i> 2019)
Mupirocina	<i>Pseudomonas fluorescens</i>	Inhibidor de las síntesis de proteínas	(Khoshnood <i>et al.</i> 2019)
Neomicina	<i>Streptomyces fradiae</i>	Inhibidor de las síntesis de proteínas	(de Lima Procópio <i>et al.</i> 2012)
Penicilina	<i>Penicillium chrysogenum</i>	Inhibidor de las síntesis de proteínas	(Fleming 1929)
Rifampicina	<i>Streptomyces mediterranei</i>	Inhibidor de las síntesis de proteínas	(de Lima Procópio <i>et al.</i> 2012)
Tetraciclina	<i>Streptomyces aureofaciens</i>	Inhibidor de las síntesis de proteínas	(de Lima Procópio <i>et al.</i> 2012)
Vancomicina	<i>Amycolatopsis orientalis</i>	Inhibidor de las síntesis de proteínas	(de Lima Procópio <i>et al.</i> 2012, Xu <i>et al.</i> 2014)



LITERATURA CITADA

- Abraham, E. P., Chain, E., Fletcher, C. M., Florey, H. W., Gardner, A. D., Heatley, N. G. yJennings, M. A. 1992. Further observations on penicillin. 1941. *Eur J Clin Pharmacol* 42(1): 3-9.
- Alibi, S., Crespo, D. yNavas, J. 2021. Plant-Derivatives Small Molecules with Antibacterial Activity. *Antibiotics (Basel)* 10(3).DOI: 10.3390/antibiotics10030231.
- AlSheikh, H. M. A., Sultan, I., Kumar, V., Rather, I. A., Al-Sheikh, H., Tasleem Jan, A. yHaq, Q. M. R. 2020. Plant-Based Phytochemicals as Possible Alternative to Antibiotics in Combating Bacterial Drug Resistance. *Antibiotics (Basel)* 9(8).DOI: 10.3390/antibiotics9080480.
- Alvarez Martínez, M. O. yGarcía del Pozo, J. A. 2002. Eritromicina. Descubrimiento, características y aplicaciones. *Offarm* 21(2): 78-83.
- Ayaz, M., Ullah, F., Sadiq, A., Ullah, F., Ovais, M., Ahmed, J. yDevkota, H. P. 2019. Synergistic interactions of phytochemicals with antimicrobial agents: Potential strategy to counteract drug resistance. *Chem Biol Interact* 308: 294-303.DOI: 10.1016/j.cbi.2019.05.050.
- Bhatia, P., Sharma, A., George, A. J., Anvitha, D., Kumar, P., Dwivedi, V. P. yChandra, N. S. 2021. Antibacterial activity of medicinal plants against ESKAPE: An update. *Heliyon* 7(2): e06310.DOI: 10.1016/j.heliyon.2021.e06310.
- Bittner, A., Hause, B. yBaier, M. 2021. Cold-priming causes dampening of oxylipin biosynthesis and signalling during the early cold- and light-triggering response of *Arabidopsis thaliana*. *J Exp Bot* 72(20): 7163-7179.DOI: 10.1093/jxb/erab314.
- Boyd, N. K., Teng, C. yFrei, C. R. 2021. Brief Overview of Approaches and Challenges in New Antibiotic Development: A Focus On Drug Repurposing. *Front Cell Infect Microbiol* 11: 684515. DOI: 10.3389/fcimb.2021.684515.
- Burnett-Boothroyd, S. C. yMcCarthy, B. J. (2011). 13 - Antimicrobial treatments of textiles for hygiene and infection control applications: an industrial perspective. *Textiles for Hygiene and Infection Control*. B. J. McCarthy, Woodhead Publishing: 196-209.
- de Lima Procópio, R. E., da Silva, I. R., Martins, M. K., de Azevedo, J. L. yde Araújo, J. M. 2012. Antibiotics produced by *Streptomyces*. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases* 16(5): 466-471.DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2012.08.014>.
- Efstratiou, E., Hussain, A. I., Nigam, P. S., Moore, J. E., Ayub, M. A. yRao, J. R. 2012. Antimicrobial activity of *Calendula officinalis* petal extracts against fungi, as well as Gram-negative and Gram-positive clinical pathogens. *Complement Ther Clin Pract* 18(3): 173-176.DOI: 10.1016/j.ctcp.2012.02.003.
- Feng, X., Cao, S., Qiu, F. yZhang, B. 2020. Traditional application and modern pharmacological research of *Artemisia annua* L. *Pharmacol Ther* 216: 107650.DOI: 10.1016/j.pharmthera.2020.107650.
- Fleming, A. (1929). On the Antibacterial Action of Cultures of a Penicillium, with Special Reference to their Use in the Isolation of *B. influenzae*, *Br J Exp Pathol*. 1929 Jun;10(3):226-36.
- Gao, S. S., Hothersall, J., Wu, J., Murphy, A. C., Song, Z., Stephens, E. R., Thomas, C. M., Crump, M. P., Cox, R. J., Simpson, T. J. yWillis, C. L. 2014. Biosynthesis of mupirocin by *Pseudomonas fluorescens* NCIMB 10586 involves parallel pathways. *J Am Chem Soc* 136(14): 5501-5507.DOI: 10.1021/ja501731p.
- García, S. 2020. Pandemics and Traditional Plant-Based Remedies. A Historical-Botanical Review in the Era of COVID19. *Front Plant Sci* 11: 571042.DOI: 10.3389/fpls.2020.571042.
- Gorlenko, C. L., Kiselev, H. Y., Budanova, E. V., Zamyatnin, A. A., Jr. yIlykryannikova, L. N. 2020. Plant Secondary Metabolites in the Battle of Drugs and Drug-Resistant Bacteria: New Heroes or Worse Clones of Antibiotics? *Antibiotics (Basel)* 9(4).DOI: 10.3390/antibiotics9040170.
- Gurjar, M. 2015. Colistin for lung infection: an update. *Journal of Intensive Care* 3(1): 3.DOI: 10.1186/s40560-015-0072-9.
- Haines, R. R., Putsathit, P., Tai, A. S. yHammer, K. A. 2022. Antimicrobial effects of *Melaleuca alternifolia* (tea tree) essential oil against biofilm-forming multidrug-resistant cystic fibrosis-associated *Pseudomonas aeruginosa* as a single agent and in combination with commonly nebulized antibiotics. *Lett Appl Microbiol* 75(3): 578-587.DOI: 10.1111/lam.13589.
- Hamel, M., Rolain, J. M. yBaron, S. A. 2021. The History of Colistin Resistance Mechanisms in Bacteria: Progress and Challenges. *Microorganisms* 9(2).DOI: 10.3390/microorganisms9020442.
- Hodgkin, D. C. 1949. The X-ray analysis of the structure of penicillin. *Adv Sci* 6(22): 85-89.
- Hutchings, M. I., Truman, A. W. yWilkinson, B. 2019. Antibiotics: past, present and future. *Curr Opin Microbiol* 51: 72-80.DOI: 10.1016/j.mib.2019.10.008.
- Khoshnood, S., Heidary, M., Asadi, A., Soleimani, S., Motahar, M., Savari, M., Saki, M. yAbdi, M. 2019. A review on mechanism of action, resistance, synergism, and clinical implications of mupirocin against *Staphylococcus aureus*. *Biomed Pharmacother* 109: 1809-1818.DOI: 10.1016/j.biopha.2018.10.131.

- Koehn, F. E. yCarter, G. T. 2005. The evolving role of natural products in drug discovery. *Nat Rev Drug Discov* 4(3): 206-220. DOI: 10.1038/nrd1657.
- Miethke, M., Pieroni, M., Weber, T., Bronstrup, M., Hammann, P., Halby, L., Arimondo, P. B., Glaser, P., Aigle, B., Bode, H. B., Moreira, R., Li, Y., Luzhetskyy, A., Medema, M. H., Pernodet, J. L., Stadler, M., Tormo, J. R., Genilloud, O., Truman, A. W., Weissman, K. J., Takano, E., Sabatini, S., Stegmann, E., Brotz-Oesterhelt, H., Wohlleben, W., Seemann, M., Empting, M., Hirsch, A. K. H., Loretz, B., Lehr, C. M., Titz, A., Herrmann, J., Jaeger, T., Alt, S., Hesterkamp, T., Winterhalter, M., Schiefer, A., Pfarr, K., Hoerauf, A., Graz, H., Graz, M., Lindvall, M., Ramurthy, S., Karlen, A., van Dongen, M., Petkovic, H., Keller, A., Peyrane, F., Donadio, S., Fraisse, L., Piddock, L. J. V., Gilbert, I. H., Moser, H. E. yMuller, R. 2021. Towards the sustainable discovery and development of new antibiotics. *Nat Rev Chem* 5(10): 726-749. DOI: 10.1038/s41570-021-00313-1.
- Mittal, R. P., Rana, A. yJaitak, V. 2019. Essential Oils: An Impending Substitute of Synthetic Antimicrobial Agents to Overcome Antimicrobial Resistance. *Curr Drug Targets* 20(6): 605-624. DOI: 10.2174/1389450119666181031122917.
- Murray, C. J. L., Ikuta, K. S., Sharara, F., Swetschinski, L., Robles Aguilar, G., Gray, A., Han, C., Bisignano, C., Rao, P., Wool, E., Johnson, S. C., Browne, A. J., Chipeta, M. G., Fell, F., Hackett, S., Haines-Woodhouse, G., Kashef Hamadani, B. H., Kumaran, E. A. P., McManigal, B., Agarwal, R., Akech, S., Albertson, S., Amuasi, J., Andrews, J., Aravkin, A., Ashley, E., Bailey, F., Baker, S., Basnyat, B., Bekker, A., Bender, R., Bethou, A., Bielicki, J., Boonkasidecha, S., Bukosia, J., Carvalho, C., Castañeda-Orjuela, C., Chansamouth, V., Chaurasia, S., Chiurchiù, S., Chowdhury, F., Cook, A. J., Cooper, B., Cressy, T. R., Criollo-Mora, E., Cunningham, M., Darboe, S., Day, N. P. J., De Luca, M., Dokova, K., Dramowski, A., Dunachie, S. J., Eckmanns, T., Eibach, D., Emami, A., Feasey, N., Fisher-Pearson, N., Forrest, K., Garrett, D., Gastmeier, P., Giref, A. Z., Greer, R. C., Gupta, V., Haller, S., Haselbeck, A., Hay, S. I., Holm, M., Hopkins, S., Iregbu, K. C., Jacobs, J., Jarovsky, D., Javanmardi, F., Khorana, M., Kissoon, N., Kobeissi, E., Kostyanov, T., Krapp, F., Krumkamp, R., Kumar, A., Kyu, H. H., Lim, C., Limmathurotsakul, D., Loftus, M. J., Lunn, M., Ma, J., Mturi, N., Munera-Huertas, T., Musicha, P., Mussi-Pinhata, M. M., Nakamura, T., Nanavati, R., Nangia, S., Newton, P., Ngoun, C., Novotney, A., Nwakanma, D., Obiero, C. W., Olivas-Martinez, A., Olliaro, P., Ooko, E., Ortiz-Brizuela, E., Peleg, A. Y., Perrone, C., Plakkal, N., Ponce-de-Leon, A., Raad, M., Ramdin, T., Riddell, A., Roberts, T., Robotham, J. V., Roca, A., Rudd, K. E., Russell, N., Schnall, J., Scott, J. A. G., Shivamallappa, M., Sifuentes-Osornio, J., Steenkeste, N., Stewardson, A. J., Stoeva, T., Tasak, N., Thaiprakong, A., Thwaites, G., Turner, C., Turner, P., van Doorn, H. R., Velaphi, S., Vongpradith, A., Vu, H., Walsh, T., Waner, S., Wangrangsimakul, T., Wozniak, T., Zheng, P., Sartorius, B., Lopez, A. D., Stergachis, A., Moore, C., Dolecek, C. yNaghavi, M. 2022. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *The Lancet* 399(10325): 629-655. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)02724-0.
- Nakajima, S. 2003. [The origin of cephalosporins]. *Yakushigaku Zasshi* 37(2): 119-127.
- Organization, W. H. (2021). Informe mundial sobre la malaria 2021.
- Organization, W. H. 2023. Peste.
- Pancu, D. F., Scurtu, A., Macaso, I. G., Marti, D., Mioc, M., Soica, C., Coricovac, D., Horhat, D., Poenaru, M. yDehelean, C. 2021. Antibiotics: Conventional Therapy and Natural Compounds with Antibacterial Activity-A Pharmacotoxicological Screening. *Antibiotics (Basel)* 10(4). DOI: 10.3390/antibiotics10040401.
- Pavic, V., Jakovljevic, M., Molnar, M. yJokic, S. 2019. Extraction of Carnosic Acid and Carnosol from Sage (*Salvia officinalis* L.) Leaves by Supercritical Fluid Extraction and Their Antioxidant and Antibacterial Activity. *Plants (Basel)* 8(1). DOI: 10.3390/plants8010016.
- Pranskuniene, Z., Balciunaite, R., Simaitiene, Z. yBernatoniene, J. 2022. Herbal Medicine Uses for Respiratory System Disorders and Possible Trends in New Herbal Medicinal Recipes during COVID-19 in Pasvalys District, Lithuania. *Int J Environ Res Public Health* 19(15). DOI: 10.3390/ijerph19158905.
- Price, R. 2016. O'Neill report on antimicrobial resistance: funding for antimicrobial specialists should be improved. *Eur J Hosp Pharm* 23(4): 245-247. DOI: 10.1136/ejhpharm-2016-001013.
- Purssell, E. (2020). Antimicrobials. *Understanding Pharmacology in Nursing Practice*. P. Hood and E. Khan. Cham, Springer International Publishing: 147-165.
- Ruiz, B., Chávez, A., Forero, A., García-Huante, Y., Romero, A., Sánchez, M., Rocha, D., Sánchez, B., Rodríguez-Sanoja, R., Sánchez, S. yLangley, E. 2010. Production of microbial secondary metabolites: regulation by the carbon source. *Crit Rev Microbiol* 36(2): 146-167. DOI: 10.3109/10408410903489576.
- Salud, O. P. d. I. (2023). "Peste." 2023, from https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=8933:2013-informacion-general-peste&Itemid=0&lang=pt#gsc.tab=0.
- Schmidt, S., Heimesaat, M. M., Fischer, A., Bereswill, S. yMelzig, M. F. 2014. Saponins increase susceptibility of vancomycin-resistant enterococci to antibiotic compounds. *Eur J Microbiol Immunol (Bp)* 4(4): 204-212. DOI: 10.1556/EUJMI-D-14-00029.
- Swamy, M. K., Akhtar, M. S. ySinniah, U. R. 2016. Antimicrobial Properties of Plant Essential Oils against Human Pathogens and Their Mode of Action: An Updated Review. *Evid Based Complement Alternat Med* 2016: 3012462. DOI: 10.1155/2016/3012462.
- Turker, A. U. yUsta, C. 2008. Biological screening of some Turkish medicinal plant extracts for antimicrobial and toxicity activities. *Nat Prod Res* 22(2): 136-146. DOI: 10.1080/14786410701591663.
- Waksman, S. A., Schatz, A. yReynolds, D. M. 2010. Production of antibiotic substances by actinomycetes. *Ann N Y Acad Sci* 1213: 112-124. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2010.05861.x.
- Wei, Z., Shi, X., Lian, R., Wang, W., Hong, W. yGuo, S. 2019. Exclusive Production of Gentamicin C1a from *Micromonospora purpurea* by Metabolic Engineering. *Antibiotics (Basel)* 8(4). DOI: 10.3390/antibiotics8040267.
- Xu, L., Huang, H., Wei, W., Zhong, Y., Tang, B., Yuan, H., Zhu, L., Huang, W., Ge, M., Yang, S., Zheng, H., Jiang, W., Chen, D., Zhao, G.-P. yZhao, W. 2014. Complete genome sequence and comparative genomic analyses of the vancomycin-producing *Amycolatopsis orientalis*. *BMC Genomics* 15(1): 363. DOI: 10.1186/1471-2164-15-363.



Biología y Sociedad



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FCB

FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS